



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMININ KLİNİK ECZACILIK YAKLAŞIMIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

SENA USTAÖMER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MESUT SANCAR
KLİNİK ECZACILIK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İLAÇ KULLANIMININ
KLİNİK ECZACILIK YAKLAŞIMIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

SENA USTAÖMER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MESUT SANCAR
KLİNİK ECZACILIK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Sena USTAÖMER

İmzası



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince kıymetli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, klinik eczacılığa değerli katkılarıyla beni umutlandıran, sabrını ve ilgisini kendime örnek aldığım değerli danışman hocam **Prof. Dr. Mesut SANCAR**'a; Türkiye'de klinik eczacılığın temellerini atarak eczacılık mesleğine farklı bakış açısı kazandıran kıymetli hocamız **Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN**'e; yüksek lisans sürecinde akademik hayata dair tecrübelerini paylaşan değerli hocam **Prof. Dr. Şule APİKOĞLU**'na; yüksek lisans sürecinde karşılaştığım her problemde yanımda olduğunu bana hissettiren kıymetli hocam **Doç. Dr. Songül TEZCAN**'a,

Yüksek lisans tezimi yürütmemde destek olan ve tüm sorularımı sabırla yanıtlayan değerli hocalarım **Prof. Dr. Nurten SAYAR** ve **Prof. Dr. Murat SÜNBÜL**'e ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ndeki tüm sağlık çalışanlarına,

Lisans döneminden beri akademisyenliğini örnek aldığım, akademik yolumu fikirleriyle aydınlatan ve aydınlatmaya devam edeceğine inandığım kıymetli hocam **Prof. Dr. F. Sena SEZEN**'e, klinik eczacılık yüksek lisans serüvenimin başlamasında çok büyük rolü olan değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Yeşim KAYA YAŞAR**'a, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm üyelerine,

Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'nda yollarımızın kesiştiği **Dr. Öğr. Üyesi Mefküre DURMUŞ**'a,

Bu süreçte bana evini açan ve beni kızı gibi gören canım halam **Semiya TÜRK**'e,

Aynı süreci paylaştığımız ve tanımaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşım Feyza'ya, meslektaşım aynı zamanda çocukluk arkadaşım olarak bana destek olan Beyza'ya,

Maddi manevi her türlü desteklerini benden esirgemeyen, varlıklarına şükür duyduğum anneannem ve dedeme, karamsarlığa her düştüğümde beni o çukurdan çıkararak ve her anımda yanımda olarak bana olan inançlarını hiçbir zaman kaybetmeyen annem, babam ve canım kardeşime

teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	İ
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Kalp Yetersizliği ve Terminoloji.....	5
4.1.1. Akut kalp yetersizliği	5
4.1.2. Akut dekompanse kalp yetersizliği	5
4.1.3. Kronik kalp yetersizliği	5
4.1.4. İleri kalp yetersizliği.....	6
4.1.5. Yüksek doz intravenöz diüretik veya diüretik kombinasyonu gereksinimi.....	6
4.2. Epidemiyolojisi	6
4.2.1. Prevalans ve insidans	6
4.2.2. Mortalite	7
4.2.3. Türkiye’deki veriler	7
4.3. Etiyolojisi.....	7
4.4. Patofizyolojisi.....	9
4.4.1. Normal kardiyak fizyoloji	9
4.4.2. Sol ventrikül disfonksiyonu	9
4.4.3. Sağ ventrikül disfonksiyonu	9
4.5. Kompensatuar Mekanizmalar	10
4.5.1. Frank – Starling mekanizması	10
4.5.2. Ventriküler remodelling	10
4.5.3. Nörohormonal aktivasyon	10
4.5.4. Baroreseptör stimülasyonu	11
4.6. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması.....	12
4.6.1. Kalp yetersizliğinde evreleme sistemi.....	12
4.6.2. New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association, NYHA) sınıflandırması	13
4.6.3. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması	13
4.7. Kalp Yetersizliği Tanısı.....	14
4.7.1. Semptom ve bulgular	14
4.7.2. Laboratuvar testleri	15
4.8. Tedavisi.....	15

4.8.1. Non-farmakolojik tedavi	15
4.8.2. Farmakolojik tedavi	16
4.8.2.1. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (DEF – KY) tedavisi	17
4.8.2.1.1. Anjiyotensin reseptörü – neprilisin inhibitörü (ARNİ)	17
4.8.2.1.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi)	18
4.8.2.1.3. Anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB)	18
4.8.2.1.4. Beta blokörler	19
4.8.2.1.5. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)	20
4.8.2.1.6. Sodyum glukoz ko – transporter inhibitörleri (SGLT2i)	21
4.8.2.1.7. Hidralazin ve izosorbid dinitrat	22
4.8.2.1.8. Ek ilaç tedavisi	23
4.8.2.1.8.1. İvabradin	23
4.8.2.1.8.2. Digoksin	23
4.8.2.1.8.3. Çözünebilen siklik guanil siklaz stimülatörü	24
4.8.2.2. Hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF – KY) tedavisi	24
4.8.2.3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tedavisi (KEF-KY)	25
4.8.2.4. Kalp yetersizliği prognozunu kötüleştirme potansiyeline sahip ilaç tedavileri	27
4.9. Kalp Yetersizliği Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetleri	27
4.9.1. İlaç mutabakatı	28
4.9.2. Hasta eğitimi	29
4.9.3. İlaç kullanım değerlendirmesi	29
4.9.3.1. Advers ilaç reaksiyonlarının ve etkileşimlerin tanımlanması	29
4.9.3.1. Komorbidite ve kontrendikasyon yönetimi	30
4.9.3.2. Farmakoterapötik öneriler ve tedavi optimizasyonu	31
4.10. Yaşlı Kalp Yetersizliği Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetleri	32
4.11. Yaşlı Bireylerde Uygun İlaç Kullanımının Değerlendirilmesinde Kullanılan Kriterler	32
4.11.1. Beers kriterleri	33
4.11.2. STOPP / START kriterleri	34
4.11.3. TIME kriterleri	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM	35
5.1. Çalışmanın Tipi ve Yeri	35
5.2. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü	35
5.3. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	35
5.4. Çalışmadan Çıkarılma Ölçütleri	35
5.5. Veri Toplama ve Değerlendirme	35
5.5.1. İlaç kullanım değerlendirmesi	36
5.5.2. İlaçla ilişkili sorunlar	37
5.6. İstatistiksel Analizler	37

6. BULGULAR.....	38
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
8. KAYNAKLAR.....	55
9. ÖZGEÇMİŞ.....	71
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	72
11. EKLER	73



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACCF	:	American College of Cardiology Foundation
ADEi	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ADKY	:	Akut dekompanse kalp yetersizliği
AF	:	Atriyal fibrilasyon
AHA	:	American Heart Association
AKY	:	Akut kalp yetersizliği
ARB	:	Anjiyotensin reseptör blokörleri
ARNİ	:	Anjiyotensin reseptörü - neprilisin inhibitörü
ASKVH	:	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AT1R	:	Anjiyotensin tip 1 reseptörü
AT2R	:	Anjiyotensin tip 2 reseptörü
CDC	:	Centers for Disease Control and Prevention
DEF-KY	:	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DM	:	Diabetes mellitus
DPP4-i	:	Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
ESC	:	European Society of Cardiology
GFH	:	Glomerüler filtrasyon hızı
HAPPY	:	Heart Failure Prevalence And Predictors In Turkey
HEF-KY	:	Hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
HT	:	Hipertansiyon
İLİS	:	İlaçla ilişkili sorunlar
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KEF-KY	:	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KKY	:	Kronik kalp yetersizliği
KY	:	Kalp yetersizliği
MI	:	Miyokard infarktüsü
MRA	:	Mineralokortikoid reseptör inhibitörü
NP	:	Natriüretik peptit
NSAİİ	:	Non-steroidal inflamatuvar ilaçlar
NT-proBNP	:	N- terminal pro – B tipi beyin natriüretik peptit
NYHA	:	New York Heart Association

PPAR- γ	:	Peroksizom proliferatör aktive reseptör gama
RAAS	:	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SGLT2i	:	Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri
SKB	:	Sistolik kan basıncı
STOPP/ START	:	Screening Tool of Older People's Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment
SV	:	Sol ventrikül
SVEF	:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TEE	:	Transözofageal ekokardiyografi
TIME Kriterleri	:	Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly-Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri
TIME-to STOP	:	Yaşlıda Kullanımı Önerilmeyen İlaçlar
TIME-to START	:	Yaşlıda Başlanması Uygun Olan İlaçlar
TTE	:	Transtorasik ekokardiyografi

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1.	Kalp yetersizliği evreleme sistemi.....	12
Tablo 2.	NYHA fonksiyonel kalp yetersizliği sınıflandırması.....	13
Tablo 3.	Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları	14
Tablo 4.	Kalp yetersizliği prognozunu kötüleştirme potansiyeline sahip ilaç grupları.....	27
Tablo 5.	Gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastaların sosyodemografik özellikleri.....	38
Tablo 6.	Gözlem ve öneri/müdahale dönemi hastalarına ait komorbiditeler	40
Tablo 7.	Hastaların yatış sürecinde kullandıkları ilaç grupları	40
Tablo 8.	Gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastalara ait laboratuvar parametreleri.....	41
Tablo 9.	Gözlem ve öneri/müdahale döneminde tespit edilen ilis sayıları	42
Tablo 10.	Gözlem ve öneri/müdahale döneminde hepler-strand'a göre tespit edilen ilis sayıları.....	43
Tablo 11.	Öneri/Müdahale döneminde öneri öncesi ve sonrası hepler-strand'a göre tespit edilen ilis sayıları.....	43
Tablo 12.	Hepler-Strand sınıflandırma sistemine göre tespit edilen ilis örnekleri.....	44
Tablo 13.	Klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri.....	45
Tablo 14.	Öneri döneminde çözümlenemeyen ilis'ler ve çözümlenememe nedenleri...	45
Tablo 15.	Kalp yetersizliği tedavisinde reçete edilen ilaç gruplarının öneri öncesi ve sonrası reçetelenme oranları	46
Tablo 16.	Öneri döneminde potansiyel olarak 2023 beers kriterlerine® göre uygun olmadığı tespit edilen kriterlerin sayısı	47
Tablo 17.	Beers kriterlerine göre geriatrik kalp yetersizliği hastalarında kullanımı uygun olmayan ilaçlar	47

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1.	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tedavisi.....	22
Şekil 2.	Hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY) tedavisi	23
Şekil 3.	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında ek medikal terapi.....	25
Şekil 4.	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF – KY) tedavisi.....	27
Şekil 5.	Kalp yetersizliği hastalarının bakımında klinik eczacılık hizmetleri.....	28
Şekil 6.	Hepler-Strand sınıflandırma sistemine göre tespit edilen ilis'lerin dağılımı	42
Şekil 7.	Gözlem ve öneri/müdahale döneminde tespit edilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin düzeylerine göre dağılımı	45

1. ÖZET

Tezin başlığı: Kalp Yetersizliği Hastalarında İlaç Kullanımının Klinik Eczacılık Yaklaşımı ile Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Sena Ustaömer

Danışmanın Adı Soyadı: Prof. Dr. Mesut Sancar

Programın Adı: Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı

Amaç: Kalp yetersizliği (KY) hastalarının tedavisi sırasında gelişen ilaçla ilişkili sorunların (İLİS'lerin) tespit edilmesi, çözümlenmesi ve 65 yaş ve üzeri geriatrik KY hastalarında tedavi uygunluğunun değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışma, KY hastalarının tedavisi sırasında gelişen İLİS'lerin klinik eczacılar tarafından tespit edilmesinde, bu İLİS'lerin çözümlenmesinde ve geriatrik KY hastalarının değerlendirilmesinde klinik eczacının rolünün belirlenmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji servisinde yatmakta olan 18 yaş ve üzeri KY hastalarının dahil edildiği bu prospektif çalışma gözlem dönemi (Eylül 2023- Aralık 2023) ve klinik eczacılar tarafından tespit edilen İLİS'lerin çözümüne yönelik önerilerin sunulduğu öneri/müdahale dönemi (Aralık 2023-Mart 2024) olmak üzere iki dönemden oluşmaktadır. Tespit edilen İLİS'ler Hepler-Strand'ın İLİS sınıflandırma sistemi ile tanımlanmıştır. Geriatrik KY hastalarında tedavi uygunluğunun değerlendirmesinde Beers kriterlerinden[®] yararlanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 90 hastada toplam 162 İLİS tespit edilmiştir. En sık tespit edilen İLİS, endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması (%66.05) idi. Öneri/müdahale döneminde hekimlere sunulan önerilerin %87,3'ü kabul edilmiş %63,3'ü uygulanmıştır. Öneri/müdahale döneminde hasta başına düşen ve toplam İLİS sayısında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.001$). Öneri/müdahale dönemi boyunca mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin ($p<0.05$) ve sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörlerinin reçetelenme oranı ($p<0.001$) yükselmiştir. Geriatrik KY hastalarında Beers kriterlerine göre öneri/müdahale döneminde potansiyel olarak kullanımı uygun olmayan ilaç sayısında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p >0.05$).

Sonuç: Klinik eczacıların, kalp yetersizliği hastalarının tedavi sürecinde rol almaları ilaçla ilişkili sorunların ve potansiyel olarak uygun olmayan ilaç tedavilerinin önlenmesinde olumlu sonuçlar sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Klinik eczacı; kalp yetersizliği; ilaçla ilişkili sorunlar; Beers kriterleri[®]; potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar

2. SUMMARY

Title of Thesis: Evaluation of Medication Use Within the Scope of Clinical Pharmacy in Heart Failure Patients

Student Name, Surname: Sena Ustaömer

Supervisor Name: Prof. Mesut Sancar

Program Name: Clinical Pharmacy MSc Program

Objective: Detection and resolution of drug-related problems (DRPs) during the treatment of patients with heart failure (HF) and assessment of treatment appropriateness in geriatric patients with HF aged 65 years and older are very important. This study aims to determine the role of clinical pharmacists in the detection of DRPs during the treatment of patients with HF, the resolution of these DRPs, and the evaluation of geriatric patients with HF.

Materials and Methods: This prospective study, which included patients with HF aged 18 years and older who were hospitalized in the cardiology service of a Training and Research Hospital, consisted of two periods: the observation period (September 2023-December 2023) and the suggestion/intervention period (December 2023-March 2024) in which suggestions for the solution of DRPs identified by clinical pharmacists were presented. The identified DRPs were defined by Hepler-Strand's DRPs classification system. Beers Criteria[®] were used to assess treatment appropriateness in geriatric patients with HF.

Results: A total of 162 DRPs were detected in 90 patients included in the study. The most frequently detected DRPs were not using medication for a condition for which there was an indication (66.05%). During the suggestion/intervention period, 87.3% of the suggestions presented to physicians were accepted and 63.3% were implemented. Significant differences were found in the number of DRPs per patient and the total number of DRPs during the suggestion/intervention period ($p < 0.001$). The prescription rate of mineralocorticoid receptor antagonists ($p < 0.05$) and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors ($p < 0.001$) increased during the recommendation period. In geriatric patients with HF, no significant difference was found in the number of potentially inappropriate medications (PIMs) in the recommendation/intervention period in the evaluation with Beers Criteria[®] ($p > 0.05$).

Conclusion: The involvement of clinical pharmacists in the treatment process of patients with heart failure will provide positive results in preventing DRPs and PIMs.

Key words: Clinical pharmacist; heart failure; drug-related problems; Beers Criteria[®]; potentially inappropriate medication

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), ventrikülün kanla dolma veya kanı ejekte etme yeteneğini bozan, kalbin yapı ve/veya fonksiyonel değişikliklerine bağlı olarak gelişen, ilerleyici bir sendromdur. KY, dünya çapında 64 milyon kişiyi etkilediği düşünülen, küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olup bu hastaların sayısı, toplumun yaşlanmasıyla birlikte hızla artmaktadır. KY ile yaşayan ve KY nedeniyle hayatını kaybeden insan sayısının giderek artmasına rağmen toplumda, yöneticiler ve sağlık uzmanları arasında hastalığın farkındalığı düşüktür. KY, gelişmiş ülkelerde birincil tanı olarak tüm hastane başvurularının yaklaşık %1-4'ünü oluşturmaktadır ve diğer kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tespit edilememektedir (Ponikowski ve ark., 2014; Suzuki ve ark., 2018; Parajuli ve ark., 2021).

KY tedavisinde kullanılan ilaçlar: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi) / anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) / anjiotensin reseptörü-neprilizin inhibitörü (ARNİ), beta blokörler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i), diüretikler, sinüs düğümündeki I (f) kanallarının blokörleri (ivabradin), vazodilatörler (hidralazin), kardiyak glikozitler (digoksin)'dir. Standart tedaviye ek olarak, hastalar KY'ne eşlik eden komorbiditeleri (en sık görülenleri hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, anemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve hiperlipidemi) tedavi etmek için birçok ilaç kullanmaktadır. Bu sebeple KY tanısı alan bireylerde polifarmasi yaygın görülmektedir. Hastaların potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve advers olaylar açısından risk altında olduğu ve buna bağlı olarak hastaneye yeniden başvuru oranlarının %30-40 kadar yüksek olduğu bilinmektedir. Uygun olmayan ilaç yönetimi ve ilaçla ilişkili sorunlar (İLİS), hastane yatışlarına önemli katkıda bulunan faktörler olarak tanımlanmaktadır. KY hastalarının tedavisi için güncel kılavuzları takip eden sağlık kuruluşlarına bakıldığında sağkalım oranlarının arttığı, hastaneye yeniden kabul oranlarının azaldığı görülmektedir. Uluslararası kılavuzlarda, birden çok komorbiditeye neden olan KY yönetimi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı önerilmektedir (Ponniah ve ark., 2007; Ponikowski ve ark., 2014).

Klinik eczacı, hekimler, diğer sağlık profesyonelleri ve hastalar ile doğrudan iletişim kurarak ilaç tedavisini optimize eden ve en iyi sağlık sonuçlarına ulaşılmasına katkıda bulunan kişidir. İlaç incelemesi, ilaç mutabakatı, terapötik ilaç düzeyi izlemi, hasta eğitimi

ve uyunc takibi, ilaç danışmanlığı ve koruyucu sağlık hizmetleri klinik eczacıların sunduğu hizmetler arasındadır (Kara ve ark., 2021).

KY olan yatan hastalar, diüretik ve kardiyoprotektif ajanlara ek olarak anti-aritmik ve anti-trombotik ilaçlar gibi bir dizi yüksek riskli ilaç kullanmaktadır. Klinik eczacılar, hastaların böbrek fonksiyonlarını, klinik durumlarını ve laboratuvar verilerini değerlendirerek tedavi yönetimlerine destek olmalıdır. Bu nedenle klinik eczacılar, her hastanın ilaç tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini sağlayarak KY hastalarının tedavi yönetiminde önemli rol oynarlar (Yamaguchi, 2016).

Klinik eczacılar, ilaç yönetimi konusunda gerekli bilinç, anlayış ve bilgiye sahip sağlık profesyonelleri olduklarından, KY multidisipliner ekibinde çok önemli bir role sahiptirler. Klinik eczacılar, uygun ilaç seçimi ve optimizasyonu, komorbidite yönetimi, hasta eğitimi, ilaç danışmanlığı, tedavi izlemi gibi hizmetleri ile KY hastalarının bakım sürecini iyileştirmektedir (Stough & Petterson, 2017). Klinik eczacının reçete edilen ilaçları gözden geçirerek hastanın tedavisi için gerekli veya uygun olmayan bir ilacın reçete edilip edilmediğini kontrol etmesi hasta bakımını iyileştirmede önemli katkı sağlamaktadır (Parajuli ve ark., 2021). Klinik eczacılar tarafından KY hastalarına taburculuk sürecinde sağlanan hasta eğitiminin ilaç uyumu üzerine etkisinin değerlendirdiği bir çalışmada, müdahale grubundaki hastaların ilaç uyumunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir (Nguyen ve ark., 2023).

KY multidisipliner ekibinin bir üyesi olan klinik eczacı, uygun olan tüm hastalara ARNİ/ADEi/ARB, beta blokör, MRA ve SGLT2i grubu ilaçların reçetelenmesini ve kontrendikasyon, intolerans gibi reçete edilememeye nedenlerinin belgelenmesini sağlayabilir (Rodgers & Stough, 2007; Milfred-LaForest ve ark., 2013). Örneğin, Kannan ve ark. (2021)'nin çalışmasında klinik eczacının düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarına müdahalesi sonrası beta blokör (%93,6'dan %99'a), ARB (%40'tan %43,64'e), ADEi (%37,27'den %48,18'e) ve MRA (%58,18'den %77,27'ye) reçeteleme oranları artmıştır.

KY hastalarının tedavisi sırasında gelişen İLİS'lerin klinik eczacılar tarafından tespit edilmesi ve çözümlenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız, KY hastalarında ilaç tedavisi sırasında gelişen İLİS'lerin klinik eczacı tarafından tespit edilmesi ve bu İLİS'lerin çözümlenmesinde klinik eczacının rolünün belirlenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kalp Yetersizliği ve Terminoloji

Kalp yetersizliği, kalbin yapı ve/veya fonksiyonel değişikliklerine bağlı olarak ventrikülün kanla dolma veya kanı ejekte etme yeteneğinin bozulması nedeniyle vücuda yeterli kanın pompalanamadığı çeşitli semptom ve bulguları olan progresif bir sendromdur (Sinnenberg & Givertz, 2020).

4.1.1. Akut kalp yetersizliği

Akut kalp yetersizliği (AKY) terimi, hızlı başlangıç gösteren semptom ve bulguları, prognozdeki değişim veya kötüleşmeyi ifade etmek için kullanılmaktadır. Genellikle semptomsuz ve akut bir tıbbi durum (miyokard infarktüsü - MI, kapak yırtılması, anevrizma gibi) sebebiyle gelişmektedir. Hayatı tehdit edici bir klinik sendrom olan AKY, 65 yaş ve üzeri bireylerin önemli hastane yatış nedenlerinden biridir. Kronik kalp yetersizliğine (KKY'ne) kıyasla patofizyolojisi ve tedavisi hakkında bilgi azdır (Sinnenberg & Givertz, 2020; Mebazaa ve ark., 2015).

4.1.2. Akut dekompanse kalp yetersizliği

KKY tanısına sahipken prognozunda ani kötüleşme gelişen kalp yetersizliği 'akut dekompanse kalp yetersizliği' (ADKY) olarak adlandırılmaktadır. ADKY hastaları, AKY ile hastaneye başvuranların büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Prognozda ani kötüleşmeye sebep olabilecek faktörler arasında aritmiler, akut koroner sendromlar, enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon, pulmoner hastalıklar ve tedaviye olan uyumsuzluk yer almaktadır. ADKY'de sıvı retansiyonu ve konjesyon tablosu gözlenmektedir. Dekonjesyonun ve organ perfüzyonunun sağlanması tedavi hedefleri arasındadır (McDonagh ve ark., 2021).

4.1.3. Kronik kalp yetersizliği

KY semptom ve bulguları belirli bir süre devam ediyorsa durum 'kronik kalp yetersizliği' (KKY) olarak tanımlanmaktadır. Ancak semptomlar en az bir ay boyunca iyi kontrol edilebiliyorsa 'stabil kalp yetersizliği' olarak adlandırılmaktadır.

KKY'nin fenotipi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) değerine göre belirlenmekte ve tedavisi uygulanmaktadır.

4.1.4. İleri kalp yetersizliği

KY'nin ileri kalp yetersizliği olarak tanımlanabilmesi için kılavuza yönelik optimal tedaviye rağmen bu kriterler mevcut olmalıdır:

1) Şiddetli ve kalıcı semptomlar (NYHA sınıf III ve IV)

2) Bunlardan biri ile tanımlanan ciddi kardiyak disfonksiyon:

- İzole sağ ventrikül yetersizliği
- Bozulan kalp kapakları
- Şiddetli konjenital kalp hastalığı
- EF değeri \geq %40, yüksek natriüretik peptid seviyeleri ve önemli diyastolik disfonksiyon kanıtı

3) Son 1 yılda planlanmamış hastane yatışı veya hastaneye başvurular:

4.1.5. Yüksek doz intravenöz diüretik veya diüretik kombinasyonu gereksinimi

- İnotrop veya vazoaaktif ilaç gereksinimi
- Malign aritmiler nedeniyle

4) Egzersiz yapamama veya düşük 6 dakikalık yürüme testi mesafesi (<300 m) veya kardiyak kaynaklı olduğu tahmin edilen pik VO₂ (<12-14 mL/kg/dak) ile egzersiz kapasitesinde ciddi bozulma (Crespo – Leiro ve ark., 2018).

4.2. Epidemiyolojisi

4.2.1. Prevalans ve insidans

KY, önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (Schocken ve ark., 2008). Dünya çapında 64,3 milyon kişinin KY ile yaşadığı tahmin edilmektedir. KY prevalansının gelişmiş ülkelerde yetişkin popülasyonunda %1 ila %2 arasında olduğu bilinmektedir (James ve ark., 2018; Loehr ve ark., 2011; Mosterd & Hoes, 2007). Koroner arter hastalığı (KAH), kapak hastalığı ve hipertansiyonu (HT) olan, akut MI geçiren 65 yaş ve üzeri bireylerde KY görülme sıklığı artmaktadır. KY prevalansının 55 yaşın altındaki bireylerde %1'den 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10'un üzerine çıktığı bilinmektedir. Framingham kalp çalışmasına göre ise bir bireyde yaşam boyu KY gelişme riski %20'dir (Lloyd-Jones ve ark., 2002).

KY insidansı, ABD ve Avrupa ülkelerinde popülasyon ve tanı kriterlerine göre 1 kişi - yıl başına 9 ila 1000 vaka arasında değişmektedir. Kadınların erkeklere göre anlamlı derecede daha düşük insidansa sahip olmasına rağmen vakaların yaklaşık yarısını kadınların oluşturduğu bilinmektedir (Christiansen ve ark., 2017; Conrad ve ark., 2018).

4.2.2. Mortalite

Yaşlı popülasyondaki artış ile sağlık ve ekonomi alanında önemli sorun oluşturan KY, başta gelen mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenle KY hastaları için uygun tanı ve tedavi önem arz etmektedir. ABD’de yakın tarihte yapılan bir değerlendirmeye göre KY nedenli ölümler 2009’ da 275.000 iken; 2014’ te 310.000’e yükselmiştir (Ni & Xu, 2015).

Loehr ve ark., (2008) çalışmasında KY hastalarının sağkalım oranı, tanıdan bir ay sonra %89,6; bir yıl sonra %78 ve beş yıl sonra %57,7 olarak belirlenmiştir (Loehr ve ark., 2008).

4.2.3. Türkiye’deki veriler

Değertekin ve ark. (2012) tarafından yürütülen ‘**HEART FAILURE PREVALENCE AND PREDICTORS IN TURKEY (HAPPY)**’ çalışmasında, Türkiye’deki 2,5 milyondan fazla kişinin hayatını KY ile sürdürdüğü gösterilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre ülkemizde yetişkin popülasyonda KY prevalansı %2,9 iken; asemptomatik KY prevalansı %4,8’dir. Bu sonuçlar ülkemizde tanı alan KY hastasından daha fazla KY gelişme potansiyeline sahip popülasyonun olduğunu göstermektedir. Ülkemizde KY görülme sıklığının %46 oranında artacağı ve yakın gelecekte 1,5 milyon kişiyi etkileyeceği düşünülmektedir. Yılmaz ve ark. (2020) tarafından yürütülen 1 yıllık mortalite çalışmasında kronik kalp yetersizliği hastalarının mortalite oranı %13,7 olarak belirlenmiştir (Benjamin ve ark., 2019; Dural & Erdoğan, 2023).

4.3. Etiyolojisi

KY’ne sebep olabilecek hastalıkların saptanması büyük önem taşımaktadır. Çünkü bu, tanıyı, tedaviyi ve önleyici yaklaşımı değiştirebilir niteliktedir.

Predispozan etiyolojik nedenler, kalbin normal fizyolojisinde değişikliklere neden olan doğuştan ya da edinilmiş yapısal değişiklikleri içermektedir. Bunların başında sistolik KY hastalarının %60-70’inden sorumlu olan koroner arter hastalığı (KAH) gelmektedir (Gheorghide & Bonow, 1998). Dilate kardiyomiopati ve konjenital kardiyak anormallikler KY’nin daha az yaygın predispozan etiyolojileridir.

Predispozan muhtemel etiyolojik nedenler, herhangi bir nedensel ilişki gösterilmeden daha yüksek bir KY insidansı ile ilişkili olup ventriküler disfonksiyon üzerine dolaylı etkiye sahiptirler. Bunlardan en önemlisi, kadın ve siyah bireylerde yaygın olan arteriyel hipertansiyondur (AHT). Framingham çalışmasına göre, hafif AHT'li popülasyonda KY gelişme riski iki kat fazla iken; arter basıncı 160/95 mmHg'nın üzerine çıktığında risk dört kat daha fazladır. AHT'nin sebep olduğu sol ventrikül hipertrofisi KY için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte diabetes mellitus (DM) ve romatizmal ateş öyküsü de diğer muhtemel etiyolojik predispozan nedenler arasındadır. DM, kardiyomiyopati ve KAH'a yol açarak KY riskini iki kat artırmaktadır. Özellikle KAH'lı kadın hastalarda en güçlü risk faktörlerinden biri kabul edilmektedir (Bibbins - Domingo ve ark., 2004).

KY'nin etiyolojik olmayan predispozan nedenleri, büyük popülasyonlar ile gerçekleştirilen çok değişkenli analizler ile tanımlanmıştır. Bu nedenler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, kardiyomegali, sigara kullanımı, proteinüri ve elektrokardiyogramdaki anormallikler (sol dal bloğu ve ventriküler repolarizasyondaki değişiklikler gibi) yer almaktadır.

Primer veya sekonder miyokardiyal değişiklikler, hemodinamik yüklenme, ventrikül dolumundaki problemler ve kalp atış hızındaki değişiklikler KY'ne yol açmaktadır. Başlıca üç birincil miyokardiyal değişiklik paterni vardır: idiyopatik dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati ve kısıtlayıcı kardiyomiyopati. KY'ne daha yaygın neden olan sekonder miyokardiyal değişiklik KAH'tır (MI, kronik iskemi, ventriküler anevrizma ve mitral kapak disfonksiyonu). Daha az sıklıkla kardiyomiyopatiler neden olmaktadır. Hemodinamik yüklenme, basınç veya aşırı hacim yüklenmesinden kaynaklanmaktadır. AHT ve aort stenozu sol ventrikülde basınç artışına neden olmaktadır. Bu durumun sebep olduğu son yükteki artış KY gelişimine yol açabilmektedir. Ventriküler hipertrofi, ventriküler tıkanıklık, hipovolemi, perikardiyal daralma ventriküler dolumunda problemlere neden olmaktadır. Kalp atış hızındaki değişiklikler ise KY'ne sebep olabildiği gibi KY ile ortaya çıkabilmektedir (Cubero ve ark., 2004).

KY'ni tetikleyen faktörler, yapısal bir kardiyak anormalliği olan hastalarda stabil durumda dekompanseasyona neden olmaktadır. Bu faktörler kardiyak ve ekstrakardiyak olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Aritmi, enfarktüs ve inotropik ilaçlar (kalsiyum kanal antagonistleri, beta blokörler, trisiklik antidepressanlar) KY'ni tetikleyen kardiyak faktörlerdir. Enfeksiyonlar (özellikle solunum yolu enfeksiyonları), sodyum tutulumuna neden olan ilaçlar (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler) ise ekstrakardiyak faktörlerdir (Givertz ve ark., 2001; Young ve ark., 1997).

4.4. Patofizyolojisi

4.4.1. Normal kardiyak fizyoloji

Kalp tarafından belirli bir süre boyunca pompalanan kan miktarı, kalp debisi olarak bilinir ve bu da kalp atış hızı ve vuruş hacmi ile ilgili olmakla birlikte 4-8 L/dak'dır. Sinerjik ventriküler kasılma, ventriküler duvar bütünlüğü ve kapak yeterliliği gibi diğer faktörlerin tümü kalp debisini etkilemektedir. Vuruş hacmi, her bir kalp atışı sırasında ventrikül tarafından pompalanan kan miktarı olarak tanımlanır ve 1 cc/kg veya yaklaşık 60 – 100 cc'dir. Vuruş hacmi üç ana faktörden etkilenmektedir: diyastol sonundaki miyokardiyal lif gerilme miktarı (ön yük/preload), ventrikül direnci (son yük/afterload) ve kontraktilite (Klabunde, 2011; Mohrman & Heller, 2006).

4.4.2. Sol ventrikül disfonksiyonu

Sol ventrikül (SV) disfonksiyonu iki kategoriye ayrılmaktadır: sistolik disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyon. KY olan hastaların %70'inde diyastolik disfonksiyon; %30'unda ise sistolik disfonksiyon görüldüğü bilinmektedir. KY'li bir hastada gelişen sistolik veya diyastolik disfonksiyon gelişimi, bir kalp atışında sol ventrikülden pompalanan kan miktarı olarak tanımlanan ejeksiyon fraksiyonuna (EF) bağlıdır. EF < %40 ise sistolik disfonksiyon, > %40 ise diyastolik disfonksiyon gelişmiş demektir. SV disfonksiyonunun önde gelen nedeni iskemik kalp hastalığı ve enfarktüse bağlı fonksiyonel miyokard kaybıdır. Aşırı basınç yüklenmesine yol açan kontrolsüz hipertansiyon bir diğer önde gelen faktördür. Kapak yetersizliğine bağlı aşırı hacim yüklenmesi ve kardiyotoksinler ve kardiyotoksik ilaçlardan kaynaklanan bozulmuş kontraktilite de önemli bir neden olmaktadır. SV disfonksiyonu ile kalp debisi azalmakta ve hipoperfüzyon gelişmektedir. Ayrıca ventriküllerde artış gösteren kan miktarı, SV diyastol sonu basıncında bir artışa sebebiyet vermekte ve akciğerlerdeki bu yüksek basınç, sıvıyı pulmoner kılcal damarlardan dışarı çıkmaya zorlayarak pulmoner tıkanıklığa ve dispnenin ana klinik semptomuna yol açmaktadır (Lilly, 2012; Kemp & Conte, 2012).

4.4.3. Sağ ventrikül disfonksiyonu

Sağ ventrikül disfonksiyonunun en sık nedeni SV yetmezliğidir. Ventriküldeki kan miktarında artış sağ atriyal basıncın yükselmesine ve venöz drenajın engellenmesine neden olmaktadır. Bu durum karaciğerde, gastrointestinal sistemde ve alt ekstremitelerde artan basınca ve karın ağrısı, hepatomegali ve periferik ödemin klinik belirti ve semptomlarına yol açmaktadır (Kemp & Conte, 2012).

4.5. Kompensatuar Mekanizmalar

KY'li bir hastada kalp debisi azalmıştır ve bu durum ortalama arteriyel basınçta azalmaya ve dolayısıyla doku perfüzyonunda azalmaya neden olur. Vücut kalp debisini, kan basıncını ve sıvı dengesini korumak için birtakım fizyolojik mekanizmalar aktive etmektedir. Frank-Starling mekanizması, nörohormonal aktivasyon ve ventriküler yeniden şekillenme gibi çeşitli mekanizmaları kullanarak ortalama arteriyel basıncı normale döndürmeye çalışır. Başlangıçta faydalı olsa da bu mekanizmaların uzun vadeli etkileri KY'nin kötüleşmesine sebebiyet vermektedir (Kemp & Conte, 2012).

4.5.1. Frank – Starling mekanizması

Frank – Starling mekanizması, KY'nin erken evrelerinde önemli bir kompensatuar mekanizmadır. Kalp debisindeki artışa yanıt olarak miyokarda gerilmeye neden olan ön yükte artış gözlenmektedir. Ancak kalp debisindeki artışın bir sınırı vardır; artan miktarlarda ön yük ile kalp debisindeki artış azalmaktadır. KY olan bir hastada ön yükteki artış, başlangıçta kalp debisinde telafi edici bir artışa neden olacaktır. Fakat ön yükteki artışın normal bir kalp üzerinde sahip olacağından daha az etkisi vardır. İlerleyen süreçte kalp kası dekompanse olduğundan artık kompensatuar mekanizma yeterli olamamaktadır. Bu noktadan sonra ön yük ve sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış, depresif bir kalp debisi ile pulmoner tıkanıklığa neden olur (Westerhof ve ark., 1995).

4.5.2. Ventriküler remodelling

Kalp üzerindeki hemodinamik stres, remodelling olarak adlandırılan süreçte ventrikül boyutunda, şeklinde, yapısında ve fonksiyonel işlevinde değişikliklere neden olur. Kalp, ventrikül hacmini artırmak için büyür ve EF azalırken kalp debisi artar. Miyokard duvar kalınlığında ve genel kütlelerinde artış başlangıçta kontraktilitenin artmasını sağlar. Ancak sonrasında remodelling süreci zararlı hale gelir. Ventrikül büyümeye devam ettikçe ve miyokard hipertrofileri arttıkça kalbin duvar gerginliği de artar. Bu durum kalbin kontraktilitelerini değiştirmektedir. Remodelling süreci geçiren dilate ventrikül, dissenkron bir kontraktiliteye neden olmaktadır (Curry ve ark., 2000).

4.5.3. Nörohormonal aktivasyon

Nörohormonal aktivasyon, ortalama arteriyel basıncın korunmasında ve KY'nin erken evrelerinde kompensasyonda önemli rol oynar. Bu kompensatuar mekanizma, total periferik direnci artırarak ortalama arteriyel basıncı artırmaya çalışmaktadır. Frank –

Starling mekanizması aracılığıyla sodyum ve su tutulmasına neden olarak kalp debisini artırmaktadır. Ortalama arteriyel basınçta görülen azalma, sempatik sinir sisteminin uyarılmasına ve katekolaminlerin salınımına yol açar. Stimülasyonun kalp atım hızı, kontraktilite ve vazokonstriksiyon üzerine etkileri vardır. Bu sebeple total periferik direnci ve ortalama arteriyel basıncı artırır. Sempatik sinir sisteminin etkilerine üç reseptör aracılık eder: β_1 , β_2 ve α_1 . KY hastalarında hem β_1 hem de β_2 reseptörleri aktive edilir ve α_1 reseptörleri ile birlikte, sonunda sempatik sinir sistemi tarafından aşırı uyarılmaya bağlı olarak azalmış EF, aritmi ve taşikardi ile etkileri görülen miyokard toksisitesine yol açar. β_1 ve α_1 reseptörlerinin aktivasyonu, vazokonstriksiyona, sodyum retansiyonuna neden olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna yol açar ve ortalama arteriyel basıncı artırır.

Böbrekler sempatik aktivasyona yanıt olarak böbrek kan akımının azalmasıyla renin salgılar. Renin, karaciğerdeki anjiyotensinojenden anjiyotensin I sentezini sağlarken, anjiyotensin I akciğerlerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi) vazokonstriksiyona ve aldosteron salınımına sebep olan anjiyotensin II'ye dönüşür. Bu nörohormonal sistemin aktivasyonu sonucunda norepinefrin ve vazopressin salımı, sodyum tutulumu ve kontraktilite artmaktadır. Katekolaminler de beta adreno reseptör aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum ve dolayısıyla kontraktiliteyi artırmaktadır. Ancak uzun vadede miyokard oksijen talebini artırır, hipertrofi ve hücre ölümünün sinyal yollarını aktive eder. Bu nöroendokrin mekanizmalar, akut adaptif fazda telafi edici olsa da devam eden aktivasyonları daha fazla kardiyak disfonksiyona neden olmaktadır (Lee & Tcaks, 2008; Rea & Dunlop, 2008; Chaggar ve ark., 2009).

4.5.4. Baroreseptör stimülasyonu

KY'de bozulan kontraktiliteyi takiben sempatoadrenerjik sistem, RAAS aktive olur ve vasoaktif peptitlerin (natriüretik peptitler) salımı uyarılır. Bu sistemler, antidiüretik hormon salımını artırarak yeniden perfüzyon dağılımını artırmayı amaçlamaktadır. Pozitif inotropik ve kronotropik etkinin yanında periferik vazokonstriksiyon başlamaktadır. Bu adaptif süreçler miyositleri koruyabilir ve apoptoz olasılığını azaltabilir (Lohse ve ark., 2003).

KY'de vazokonstriktif ve vazodilatör faktörler arasında dengesizlik vardır. Miyokard gerilmesi, konstrüktif etkilere karşı koymak için kardiyomiyositlerden NP salınmasına yol açar. NP'ler vazodilatasyona neden olur, diürez ve BNP RAA'yı ve sempatoadrenerjik aktivasyonu inhibe eder. NP düzeylerinin tanıs ve prognostik önemi vardır (Richards, 1996; Maisel ve ark., 2008; Kim & Januzzi, 2011).

4.6. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması

4.6.1. Kalp yetersizliğinde evreleme sistemi

Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği, KY'ni daha kapsamlı değerlendirmek, önlemek ve tedavi etmek amacıyla kalpteki yapısal değişikliklere ve hastalık semptomlarına göre evreleme sistemi geliştirmiştir. KY'ni semptomlarına ve kalpteki yapısal değişikliklere göre 4 evrede (A, B, C ve D evreleri) değerlendirmektedir (Tablo 1). Her evredeki terapötik müdahaleler risk faktörlerini (evre A) değiştirmeyi, KY'ni önlemek için risk ve yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi, semptomları, morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır.

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Evreleme Sistemi

Evreler	Tanı ve Kriterleri
Evre A: KY için risk altında	Semptom, yapısal kalp hastalığı veya kardiyak biyobelirteçler (Örneğin: HT, DM, ASKVH, kardiyotoksik ilaçlara maruz kalma vb.) yok ancak KY riski altında
Evre B: Pre – KY	KY semptomu yok ve aşağıdaki belirtilerden biri varsa: Yapısal kalp hastalıkları: <ul style="list-style-type: none">▪ Azalan sol veya sağ ventriküler sistolik fonksiyon▪ Ventriküler hipertrofi▪ Kalp odacığında büyüme▪ Valvüler kalp hastalığı Artan kalp dolum basıncı kanıtı: <ul style="list-style-type: none">▪ İnvaziv hemodinamik ölçümlerle▪ İnvaziv olmayan görüntüleme ile (Örneğin: Doppler ekokardiyografi) Risk faktörü taşıyan hastalar ve <ul style="list-style-type: none">▪ BNP düzeyinde artış ya da▪ Kardiyak troponin düzeyinde sürekli artış olanlar
Evre C: Semptomatik KY	Geçmişte veya halen KY semptomu gösterip yapısal kalp hastalığı olan
Evre D: İleri KY	Kılavuz temelli ilaç tedavisini optimize etmeye rağmen günlük yaşamı engelleyen, tekrarlayan hastane yatışlarına neden olan KY semptomları

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

4.6.2. New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association, NYHA) sınıflandırması

NYHA sınıflandırması, semptomatik KY (evre C) veya ileri KY (evre D) hastalarının semptom ve fonksiyonel kapasitesini karakterize etmek için kullanılmaktadır (Goldman ve ark., 1981; Caraballo ve ark., 2019). Tekrarlanabilirliği ve geçerliliği sınırlı olabilese de bu fonksiyonel sınıflandırma mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmaktadır (Madsen ve ark., 1994; Ahmed ve ark., 2006).

Semptomatik KY hastası tedavi sonrası asemptomatik (NYHA sınıf 1) hale gelse de yine evre C KY hastası olarak kategorize edilmektedir. Evre C KY hastaları semptomlarına göre Tablo 2'deki gibi sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2. NYHA Fonksiyonel Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

NYHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırması	Semptomlar
Sınıf I	Fiziksel aktivite sınırlaması yoktur. Günlük fiziksel aktivite halsizlik, palpasyon ve dispneye neden olmaz.
Sınıf II	Günlük fiziksel aktivite ile halsizlik, palpasyon ve dispne var.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık. İstirahatte rahat ancak normalden daha az aktivitede dahi halsizlik, palpasyon ve dispne var.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktivite yapılamaz. İstirahat halinde dahi semptomlar yaşanır.

NYHA: New York Heart Association

4.6.3. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), hastaların prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem arz etmektedir. 2022 Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneği kılavuzunda KY, SVEF değerine göre dört sınıfa ayrılmaktadır:

- İyileşmiş EF'li KY (İEF – KY): SVEF değeri önceden \leq %40 olup, izlemde $>$ %40 gelen hastalar
- Korunmuş EF'li KY (KEF – KY): SVEF değeri \geq %50 ise
- Hafif derecede azalmış EF'li KY (HEF – KY): SVEF değeri %41 – 50 ise
- Düşük EF'li KY (DEF- KY): SVEF değeri \leq %40 ise

KY belirti ve semptomları genellikle spesifik değildir. Diğer klinik durumlar ile örtüşebilmektedir. Natriüretik peptid düzeylerindeki yükselme tanıyı desteklemektedir. Ancak normal düzeyde ölçülmesi HEF – KY veya KEF – KY tanısını dışlamaz. HEF – KY ve KEF – KY teşhisinin özgüllüğü için bu EF kategorisinde KY tanısı objektif ölçümlerle (noninvaziv - invaziv hemodinamik ölçümlerle, yükselen natriüretik peptid düzeyi ile)

desteklenmelidir.

'2013 Amerikan Kalp Derneği / Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerika Kalp Yetersizliği Birliği'nin Kalp Yetersizliği Yönetim Kılavuzu' 2013 American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American Heart Association (AHA) kılavuzu, EF değeri daha düşük bir seviyeden %40'ın üzerine çıkanlar için iyileşmiş - KEF – KY terimini kullanmıştır. SVEF'deki iyileşme, miyokard iyileşmesi veya SV fonksiyonunun normalleşmesi anlamına gelmez. Çoğu hastada, SV dilatasyonu, sistolik ve diyastolik disfonksiyon gibi kardiyak yapısal anormallikler devam edebilir (Yancy ve ark., 2013; Wilcox ve ark., 2020).

4.7. Kalp Yetersizliği Tanısı

4.7.1. Semptom ve bulgular

Klinik öykü, belirti veya semptom KY olasılığını değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. KY tanısı için semptom veya bulguların varlığı ve kardiyak disfonksiyonun doğrulanması gerekmektedir. Dispne, halsizlik, ayak bileği ödemi tipik KY semptomları arasındadır (Tablo 3). Ancak KY tanısını doğrulamak için semptom ve bulgular tek başına yeterli olmamaktadır. KY şüphesi durumunda klinik öykü, fiziksel muayene, göğüs radyografisi, elektrokardiyografi (EKG) ve BNP testi değerlendirilmelidir (Dosh, 2004; Hunt ve ark., 2005; Maestre ve ark., 2009).

Tablo 3. Kalp Yetersizliğinin Bulgu ve Belirtileri (King ve ark., 2012)

Kalp Yetersizliği	Alternatif Nedenler
Belirtileri Dispne Ödem Egzersiz intoleransı Halsizlik Ortopne Proksimal nokturnal dispne Ayak bileği ödemi Son zamanlardaki kilo kaybı	Belirtileri Abdominal ödem (KC yetersizliği) Anoreksiya, kilo kaybı Göğüs ağrısı Öksürük (Pulmoner hastalık) Dispne (Pulmoner, valvüler hastalık) Ödem (KC ve böbrek yetmezliği) Nörolojik problemler (sarkoidosis) Palpitasyon (taşiaritmi) Senkop (kalp bloğu, bradikardi)
Fiziksel muayene bulguları Hepatojuguler reflü, assit Bradikardi / taşikardi Apikal impuls Üçüncü kalp sesi (gallop) Yüksek venöz juguler basınç Siyanoz	Fiziksel muayene bulguları Hepatosplenomegali (KC hastalığı) Eklem inflamasyonu (romatizmal hastalık) Düzensiz ritm (aritmi) Hırıltı (Pulmoner hastalık) Siyanoz (anemi)

KC: Karaciğer

4.7.2. Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri, KY'nin potansiyel nedenlerini belirlemeye yardımcı olmaktadır. BNP ve N terminal pro-BNP düzeyleri (NT pro-BNP), KY'den şüphelenilen hastalar için değerlendirilmektedir. BNP seviyelerinin yaşla birlikte arttığı, kadın ve siyah bireylerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Akut olmayan durumlarda BNP için 35 pg/ml, NT pro-BNP için 125 pg/ml; akut durumlarda ise BNP için 100 pg/ml, NT pro-BNP için normal üst sınır olarak kabul edilmektedir. Bu değerlerin üzerinde NP düzeylerine sahip bir birey için KY şüphesi varsa transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmektedir (Chen ve ark., 2010; Maisel ve ark., 2003).

4.8. Tedavisi

4.8.1. Non-farmakolojik tedavi

KY tedavisi, tıbbi tedavinin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerini de içermektedir. KY yönetimindeki zorluklar ve gerekli diğer sağlık ve sosyal hizmetlerin koordinasyonu nedeniyle, KY bakımı kardiyologları, hemşireleri ve eczacıları içeren multidisipliner ekipler tarafından sağlanır. KY'de öz bakım, tedaviye uyum ve sağlığı koruma davranışlarını içermektedir. KY hastalarının reçete edildiği şekilde ilaç kullanması, kilo vermesi, tütün ve alkol kullanımından kaçınması, sodyum alımını kısıtlaması, fiziksel olarak aktif olması ve aşı yaptırması oldukça önemlidir. Bu nedenle, multidisipliner ekipler tarafından hastalara bu davranışların kazandırılması beklenmektedir (Kemp & Conte, 2012).

Diyet sodyumunun kısıtlanması, semptomatik KY hastaları için yaygın bir non-farmakolojik öneridir. Amerikan Kalp Derneği, genel kardiyovasküler sağlığı için sodyum alımının < 2300 mg/gün'e düşürülmesini önermektedir. Ancak KY hastalarında bu sodyum kısıtlama düzeyini destekleyecek hiçbir çalışma yapılmamıştır. Sodyum kısıtlaması, yetersiz makro ve mikro besin alımı ile diyet kalitesinin düşmesine neden olabilir. Rutin oral demir, tiamin, çinko, D vitamini veya multivitaminlerin takviyesinin faydalı olduğu kanıtlanmamıştır (Jefferson ve ark., 2015; Van Horn ve ark., 2016).

DASH diyeti, antioksidanlar ve potasyum açısından zengindir, beslenme yeterliliğinden ödün vermeden sodyum kısıtlaması sağlayabilir.

KY hastalarında egzersiz eğitimi faydalı ve önemlidir. Çalışmalar, egzersiz eğitimi alan KY hastalarında kardiyovasküler hastalık mortalitesinde ve hastane yatış oranlarında azalma olduğunu göstermektedir (O' Connor ve ark., 2009).

Meta – analizler, kardiyak rehabilitasyonun fonksiyonel kapasiteyi, egzersiz süresini ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir.

4.8.2. Farmakolojik tedavi

İskemik kalp hastalığı, HT, DM SV sistolik disfonksiyon ve KY gelişiminde öncül risk faktörleri arasındadır. Kan basıncının kontrolü, lipit profilinin ve glisemik durumun yeterli düzeyde izlenmesi önemlidir. Sistolik KY'nin ilaç tedavisi, semptomların hafifletilmesine ve sağkalımın uzatılmasına yöneliktir. Semptomları rahatlatmak, hacim aşırı yüklenmesi olan hastalarda övolemiyi sağlamak ve sürdürmek için diüretikler reçetelenmektedir. Şu anda diüretiklerin sağkalımı uzattığını gösteren hiçbir kanıt yoktur (Wilson ve ark., 1981).

RAAS, KY'de hastalık sürecinin ilerlemesinde önemlidir. Bu sistemi inhibe edici ajanlar (ADEi, ARB'ler) sistolik KY yönetiminde önemli faydalar sağlamaktadır. ADEi'ler EF değerinden bağımsız olarak tüm KY hastaları için faydalıdır. ARB'ler ADEi tolere edemeyen hastalar (örneğin: kuru öksürük nedeniyle) için bir alternatif olmaktadır. ADEi, HOPE çalışmasından elde edilen verilere dayanarak ventrikül disfonksiyonu riski yüksek olan bireyler için de önerilmektedir. ADEi, SV sistolik disfonksiyonu bilinen asemptomatik hastalarda hastalığın ilerlemesini ve majör klinik olayları önlemektedir. MI ve SV sistolik disfonksiyonu olan ancak KY semptomları olmayan bireylerde ADE inhibisyonu ile azalmış mortalite oranı kaydedilmiştir (Lin & Fang, 2020).

Beta blokörler, sistolik KY yönetiminin temel taşıdır. Beta blokörler, KY'de aktive olan sempatik sinir sistemine ve kalbin fibrozis, nekrozis, aritmojenез süreçlerine etkisinden dolayı hastalığın prognozunda önemli role sahiptir. ADEi'lere ek olarak beta blokörler kullanıldığında yararlı etkileri gözlenmiştir. Bu nedenle her iki ilaç grubu da tedavide sınıf 1a olarak değerlendirilmektedir.

Sınıf II – IV sistolik KY olan ileri evre hastalarda aldosteron reseptör antagonisti olan spironolakton, ADE inhibisyonuna ek olarak sağkalım yararı sağlamaktadır. Eplerenon, MI sonrası erken dönemde sistolik KY gelişen bireylerde fayda sağlamaktadır (Jessup ve ark., 2009).

Diğer farmakolojik ajanlar, sistolik KY'de yararlı olabilir; ancak sağkalım üzerine etkileri daha az olduğu için ikinci basamak ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Digoksin, sistolik KY ve eşlik eden atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda hala önemli rol oynamaktadır. Hidralazin ve nitratlar, sağkalım açısından plaseboya üstün bulunmuştur. Afrika-Amerikan kökenli bireylerde RAAS blokajına daha az yanıt alınması nedeniyle hidralazin ve nitrat klinik kullanımda yer almaktadır. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinden

amlodipin ve felodipin sistolik KY’nde nötr etkiye sahiptir. Bu nedenle HT ve anjina pektoris gibi diğer endikasyonlar için bu ajanlara ihtiyaç duyan KY hastalarında kullanılmaktadırlar (Lopes ve ark., 2018; Taylor ve ark., 2004).

4.8.2.1. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (DEF – KY) tedavisi

ADEi, ARB’ler veya ARNİ RAAS ve sempatik sinir sistemi inhibisyonunun, beta blokör ve MRA’lar ile sağlanan modülasyonunun sağkalımı iyileştirdiği, KY riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar, DEF – KY hastalarında semptomları ve hastaneye yatışlarını azalttığı için farmakoterapinin temelini oluşturmaktadır. ADEi / ARNİ, beta blokör, MRA ile tedaviye yeni eklenen SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin ve empagliflozin) DEF-KY hastalarında mortalite oranını azaltmaktadır. Kontrendikasyon olmadıkça veya tolere edilebildikçe diyabetli olup olmadığına bakılmaksızın tüm DEF-KY hastaları için SGLT2i önerilmektedir. DEF-KY hastalarının tedavi şeması Şekil 1’de gösterilmiştir.

4.8.2.1.1. Anjiyotensin reseptörü – neprilisin inhibitörü (ARNİ)

Neprilisin, kardiyovasküler sistem için önem arz eden vazodilatör (natriüretik peptitler, adrenomedullin, P maddesi, bradikinin gibi) ve vazokonstriktör peptitlerin yıkımında rol alan bir endopeptidazdır. Atriyal NP ve B- tipi NP’lerin, KY’deki rolünün anlaşılması ile neprilisin KY tedavisinde önemli bir hedef olmuştur. Çalışmalar öncelikli olarak neprilisin inhibisyonuna odaklansa da kan basıncını düşürmedeki etkisizlikleri ve önemli güvenlik problemleri tespit edilmiştir. Neprilisin inhibitörlerinin etkisizlikleri anjiyotensin II düzeyindeki artışlarla ilişkilendirilmiştir. ARNİ, bir ARB olan valsartanı neprilisin inhibitörü sakubitril ile birleştiren yeni bir ilaç sınıfıdır. Sakubitril – valsartan’ın yarılanma ömrü yaklaşık 12 – 14 saattir. Bu sebeple günde iki kez uygulanmaktadır (Ruilope ve ark., 2010; Gu ve ark., 2010; McMurray ve ark., 2013).

PARADIGM – HF (Prospective Comparison of ARN Inhibitors with ACE Inhibitors to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF Trial) çalışmasında sakubitril – valsartan, ADEi sınıfı ilaçlardan enalapril ile karşılaştırılmıştır. Sakubitril – valsartan (günde iki kez 200 mg), enalapril’e (günde iki kez 10 mg) göre kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatış oranında daha fazla azalma göstermektedir. Elde edilen sonuçlar üzerine sakubitril – valsartan, DEF-KY tedavi rehberinde yerini almıştır (Yancy ve ark., 2017).

Sakubitril – valsartanın bu çalışmada tespit edilen diğer ek faydaları: semptomlarda ve yaşam kalitesinde iyileşme, insülin tedavisi gerektiren DM insidansında azalma, tahmini

glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma, kıvrım diüretiği ihtiyacında ve hiperkalemi riskinde azalmadır. Ancak sakubitril – valsartan ile tedavi edilen hastalarda, semptomatik hipotansiyon daha sık bildirilmiştir. DEF – KY'li erişkin ve pediatrik hastalar üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir.

DEF – KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ARNİ, ADEi veya ARB birinci basamak tedavi olarak önerilir. Güncel kılavuzlar, ADEi veya ARB'yi tolere edebilen NYHA II veya III semptomları olan DEF – KY hastalarında morbidite ve mortalitedeki iyileşme nedeniyle ARNİ tedavisine geçilmesini önermektedir. Ancak ADEi'den ARNİ'ye geçişlerde dozlar arasında en az 36 saat ara bırakılmalıdır. Sınıf IV KY ve MI sonrası gelişen KY hastalarında tedaviye ARNİ ile başlanması için çok daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (McMurray ve ark., 2014; Desai ve ark., 2019; Wang ve ark., 2019).

4.8.2.1.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi)

ADEi' ler, DEF – KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar hafif, orta ve şiddetli KY semptomları olan hastalarda ADE inhibisyonunun faydalarını açıkça ortaya koymaktadır. Mevcut veriler, ADEi'ler arasında semptomlar veya sağkalım üzerindeki etkilerinde farklılık olmadığını göstermektedir (Garg ve ark., 1995). ADEi düşük dozlarda başlatılmalı ve klinik çalışmalarda kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilen dozlara kadar titre edilmelidir. ADEi ile anjiyoödem gelişebilir ve hipotansiyon, böbrek yetmezliği veya yüksek serum potasyumu (> 5 mEq/L) olan hastalara dikkatle verilmelidir. Kreatinin değeri ≥ 221 mmol/L veya $\geq 2,5$ mg/dl, GFH ≤ 30 ml/dk/1,73 m² olan ve/veya hiperkalemi olan hastalara ADEi reçetelenmemelidir (Lin & Fang, 2020). Maksimum dozlar tolere edilemezse, ara dozlar denenmelidir; ADEi'lerin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. DEF – KY için ADEi yerine ARNİ kullanımının üstün olduğu kanıtlanmasına rağmen ARNİ'nin uygunsuz olduğu hastalar için bir ADEi ile devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

4.8.2.1.3. Anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB)

Çalışmalar, ARB'lerin DEF-KY hastalarda mortaliteyi ve KY hastaneye yatışlarını azalttığını göstermektedir. ADEi'den farklı olarak ARB'ler, kininaz enzimini inhibe etmez, bu nedenle çok daha düşük öksürük ve anjiyoödem insidansı ile ilişkilidirler. Ancak ADEi'ler tarafından kininaz inhibisyonu faydalı vazodilatör etkiler üretebilir. Tolere edilemeyen kuru öksürük veya anjiyoödem durumunda ADEi veya ARNİ'ye alternatif olarak kullanılabilirler. ADEi'lere benzer şekilde düşük dozlarla başlatılmalı ve kademeli

artırılmalıdır. Düşük sistemik kan basıncı, böbrek yetmezliği veya hiperkalemisi olan hastalara dikkat edilmelidir (Vardeny ve ark., 2014).

4.8.2.1.4. Beta blokörler

Beta blokörlerin KY tedavisindeki etkileri miyokard ve damarlarda yer alan beta 1 ve 2 reseptörlerinin blokajı ile gözlenmektedir. Ancak KY prognozu üzerindeki etkileri esas olarak, beta 1 reseptörlerinin down regülasyonu ile gözlenen miyokard kontraktilesindeki artış ile sağlanmaktadır. Beta blokörler, farklı beta reseptör seçiciliğine sahiptir. Bazı beta reseptörler, alfa adreno reseptörler üzerinde ek etkilere sahipken bazıları nitrik oksit (NO) salımını uyarmaktadır.

Beta blokör tedavisi, DEF-KY hastalarında mortalite veya hastane yatışlarını azaltmakla birlikte SVEF değerini ve klinik durumu iyileştirmektedir. Klinik çalışmalar kontrendikasyon olmadıkça tüm DEF-KY hastalarına reçete edilmesi gerektiğini göstermektedir (Cleland ve ark., 2018; Kotecha ve ark., 2014).

Düşük dozlarda başlatılmalı ve klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilen tolere edilebilen maksimum dozlara ulaşmak hedeflenmelidir. DEF-KY hastalarında mortalite üzerine üç beta blokörün etkili olduğu gösterilmiştir: bisoprolol, sürekli salım metoprolol (süksinat) ve karvedilol. Nebivolol, SENIORS çalışması temel alınarak yaşlı KY hastalarında kullanılabilirliği açısından kılavuzlarda yer almaktadır ancak DEF-KY hastaları için birinci basamak beta blokörler arasında sayılmamaktadır. Bu hedef günlük dozlar nebivolol 10 mg, karvedilol için 50 mg, bisoprolol için 10 mg ve metoprolol için 200 mg'dır (Flather ve ark., 2005; McDonagh ve ark., 2021).

Hastaların ko-morbiditelerine uygun beta blokör seçimi hedeflenmelidir. Astım, KOAH hastaları için beta 1 seçicilik gösteren bisoprolol, nebivolol, metoprolol tercih edilirken; AF hastalarında metoprolol, nebivolol, bisoprolol, karvedilol; periferik arter hastalığı (PAH) olanlarda karvedilol; erektil disfonksiyonu olan hastalarda bisoprolol, nebivolol tercih edilmektedir (Brophy ve ark., 2001; Foody ve ark., 2002).

KY'nin asemptomatik seyretmesi veya semptomların diğer tedavilerle düzelmesi durumunda dahi beta blokör tedavisi büyük önem arz etmektedir. Veriler, hastaların klinik olarak stabilize olması ve intravenöz inotrop gerektirmemesi koşuluyla, beta blokörlerin hastaneden taburcu edilmeden önce başlatılabileceğini göstermektedir (Gattis ve ark., 2004). Semptomlar veya SVEF iyileşse dahi SV disfonksiyonunda veya majör kardiyovasküler olay riskini azaltmak için beta blokörlerle uzun süreli tedavi ve hedef

dozların kullanımını sürdürülmelidir. Tedavinin aniden kesilmesi klinik seyirde bozulmaya neden olabilir (Halliday ve ark., 2019).

Bu ilaç grubu DM, KOAH ve periferik vasküler hastalığı olanlar dahil olmak üzere KY hastalarının büyük bir çoğunluğu tarafından iyi tolere edilmektedir. Ancak hastaların bir kısmı sıvı retansiyonu veya semptomatik hipotansiyon nedeniyle beta bloköre karşı toleranssız olabilmektedir. Beta blokörler, bradikardiye yol açabilir ve/veya kalp bloğunu şiddetlendirebilir. Bu nedenle, kalp atış hızı < 50 atım/dk, ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu veya hipotansiyon gelişirse beta blokörlerin dozu azaltılmalıdır (Bonow ve ark., 2011; McMurray ve ark., 2012).

4.8.2.1.5. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)

MRA'lar, SVEF \leq %35 olan ve ADEi ve beta blokörler dahil olmak üzere standart tedavi alan NYHA sınıf II veya IV KY hastaları için önerilmektedir. MRA'ları değerlendiren klinik çalışmalar, şiddetli semptomları olup SVEF \leq %35 olan hastalar, MI sonrası SVEF \leq %40 olan hastalar ve orta şiddette semptomları olup SVEF \leq %30 olan hastalar üzerindeki faydasını kanıtlamaktadır. DEF – KY hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastaneye yatış oranlarında azalma göstermektedir (Jessup ve ark., 2009; Pitt, 2003).

Spironolakton ve eplereron KY'de reçetelenen MRA sınıfı ilaçlardandır. Spironolakton ve eplereronun başlıca yan etkileri özellikle potasyum takviyesi alan veya altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda hayatı tehdit eden hiperkalemi, jinekomasti, erektil disfonksiyondur. Eplereronun aldosteron reseptörüne daha yüksek seçicilik göstermesi nedeniyle jinekomasti, vajinal kanama gibi yan etkiler spironolaktona göre daha az görülmektedir (Bonow ve ark., 2011; Michael Falker, 2010; Zannad ve ark., 2011).

Spironolakton ve eplereron böbrekten potasyum atılımını azaltmaktadır. Özellikle, serum potasyum düzeyi ≥ 5 mEq/L iken başlatıldığında ve $\geq 5,5$ mEq/L iken devam edildiğinde hiperkalemi riski artmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya hiperkalemi riski taşıyan hastalar için yakın izlem gerekmektedir. Tahmini GFH ≤ 30 ml/dk/1,73 m² (veya kreatinin $\geq 2,5$ mg/dl) veya serum potasyum düzeyi ≥ 5 mEq/L olan hastalarda kontrendikedirler. Spironolakton ve eplereronun başlangıç dozu günde 25 mg'dır. Bir ay sonra günde 50 mg'a çıkarılır; ancak tahmini GFH 31-49 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda doz yarıya indirilmelidir. Serum potasyum seviyelerinin ve böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolleri klinik duruma göre yaklaşık 1 hafta, ardından 4 hafta, ardından her 6 ayda bir yapılmalıdır (Bonow ve ark., 2011; Butler ve ark., 2017).

4.8.2.1.6. Sodyum glukoz ko – transporter inhibitörleri (SGLT2i)

Yeni bir ilaç grubu olan SGLT2i'lerden dapagliflozin ve empagliflozin DEF - KY tedavisinde yer almaktadır. Bu ilaçlar, ilk olarak tip 2 DM tedavisi için onaylanmıştır. Yakın zamanda gerçekleştirilen iki çalışmanın (DAPA-HF ve EMPEROR-Low) sonuçlarına dayanarak diyabetten bağımsız olarak DEF – KY tedavisi için onay almıştır (McMurray ve ark., 2019; Packer ve ark., 2020). KY tedavisinde gösterdiği mekanizmalar tam olarak anlaşılammamaktadır. Ancak kardiyoprotektif, nefroprotektif ve metabolik etkileriyle KV sonuçları iyileştirdiği öne sürülmektedir. SGLT2i'ler, proksimal tübülünde bulunan glukoz reabsorpsiyonundan sorumlu SGLT2 reseptörünü inhibe etmektedir. Sodyum ve glukoz atılımını arttırmaktadır. Ayrıca bu inhibisyon distal tübüllerde osmotik diürez sağlamaktadır. SGLT2i sebep olduğu diürezin konjesyonu iyileştirdiği düşünülmektedir. SGLT2 reseptör inhibisyonu, plazma hacmi (ön yük) ve kan basıncındaki (son yük) düşüş ile ventriküler yüklenme koşullarını optimize etmektedir.

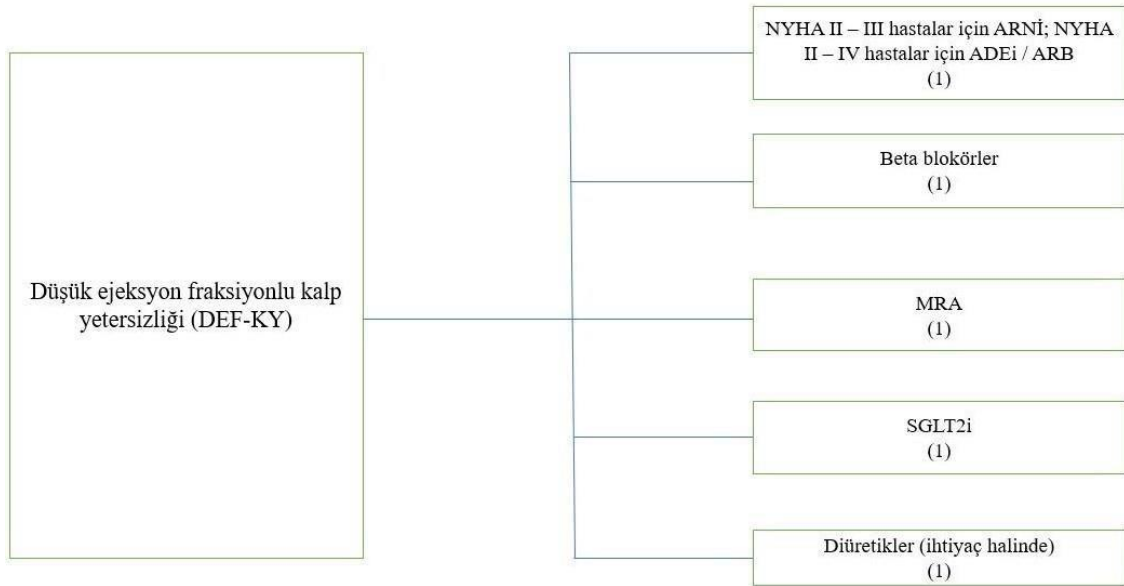
Proksimal tübülde adenozin trifosfat tüketiminin azalması, böbrek korteksindeki hipoksinin azalmasına ve miyofibroblastın eritropoietin üreten fibroblastlara dönüşümüne yol açmaktadır. Renal eritropoietin üretiminde ve hematokrit düzeyinde artış, KY semptom ve prognozunda faydalı etkiler sağlamaktadır.

KY gelişimi ile kardiyak metabolizma arasında bir ilişki olduğu tahmin edilmektedir. KY'de daha fazla enerji açığı olduğundan kalp, keton cisimciklerini primer kardiyak yakıt olarak kullanılmaktadır. SGLT2i sayesinde, kalp metabolizması için yağ asitlerinden ve glukoz oksidasyonundan daha fazla oksijen verimli keton cisimciklerinden yararlanılmaktadır. SGLT2i ile gözlenen adipokin regülasyonundaki değişiklik sonucu serum leptin düzeyi azalmakta, adiponektin konsantrasyonu artmaktadır. Bu sayede, kardiyoproteksiyon sağlamaktadır (Voros ve ark., 2018; Horton ve ark., 2019).

Klinik çalışmalar, SGLT2i'lerin plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatış oranını yaklaşık %25 azalttığını göstermektedir. Randomize kontrollü çalışmalara göre, tip 2 DM ve KVH olan veya KVH riski yüksek olan hastalarda plaseboya kıyasla KY'ne bağlı hastane yatışlarını azaltmaktadır. KY üzerinde sağladığı yarar antidiyabetik etkisinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, tip 2 DM varlığından bağımsız olarak ARNİ/ADEi, beta blokör ve MRA'ya ek olarak tavsiye edilmektedir. SGLT2i'lerin KY üzerindeki etkilerinin tespiti için klinik çalışmalarda dapagliflozin ve empagliflozin kullanılmıştır. SGLT1 ve SGLT2'nin ikili bir inhibitörü olan sotagliflozin, kardiyovasküler ölüm ve KY hastane yatış oranını %33 azaltmıştır. Ancak FDA tarafından onaylı bir ilaç

değildir. KY için FDA onayı almış SGLT2i: dapagliflozin ve empagliflozin'dir (Isaka ve ark., 2021; Neal ve ark., 2017; Dong ve ark., 2022).

NYHA sınıf II - IV kronik DEF-KY (SVEF < %40) hastalarında SGLT2i'lerden iyi klinik yanıt alınmıştır. Ancak tahmini GFH < 20 ml /dk / 1,73 m² (empagliflozin için) veya 30 ml/dk/1,73 m² (dapagliflozin için) olan, tip 1 DM'li veya sistolik kan basıncı (SKB) < 95 – 100 mmHg olan bireyler önemli istisnalardır. Özellikle kadınlarda en sık gözlenen yan etkisi, genitoüriner enfeksiyonlardır. Tek başlarına hipoglisemi riski düşükken insülin veya sülfonilüre ile kombinasyonlarında hipoglisemi riski artmaktadır. SGLT2i kullanan hastaların öglisemik diyabetik ketoasidoz riskinde artış gözlenmiştir. Ayrıca SGLT2i'lerin neden olduğu hipovolemi ve arteriyollerdeki vazokonstriksiyon sonucu GFH azalmakta ve akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Klinik çalışmalar SGLT2i kullanımı sonrası görülen kırık riskinde anlamlı artış olmadığını göstermektedir (Skrabic ve ark., 2022; Vardeny, 2020; Copur ve ark., 2023).



Şekil 1. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY) Tedavisi (Heidenreich ve ark., 2022'den Türkçeye çevrilerek hazırlanmıştır.) (Heidenreich ve ark., 2022)

4.8.2.1.7. Hidralazin ve izosorbid dinitrat

Optimal tıbbi tedavi alan NYHA sınıf III-IV DEF-KY'li Afrikalı-Amerikan olarak tanımlanan hastalar için, semptomları iyileştirmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonu önerilmektedir (Sınıf 1a). İlaç intoleransı veya böbrek yetmezliği nedeniyle ARNİ, ADEi veya ARB gibi birinci basamak ilaçlar verilemeyen mevcut veya önceki semptomatik DEF-KY'li hastalarda, hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonunun morbidite ve mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir

(Sınıf 2b) (Carson ve ark., 1999; Taylor ve ark., 2004).

Vazodilatör kombinasyonunu plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada, hidralazin ve izosorbid dinitrat kullanımı, digoksin ve diüretiklerle tedavi edilen ancak bir ADEi veya beta blokör almayan KY hastalarında mortaliteyi azaltmıştır. Özellikle Afrikalı–Amerikan hastalarda ADEi veya ARB, beta blokör ve MRA ile standart tedaviye ek olarak hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonunun eklenmesi önemli sonuçlar vermiştir. Bu nedenle hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonu, ADEi (veya ARB), beta blokörler ve MRA'nın birlikte kullanılmasına rağmen semptomatik kalan DEF-KY'li Afrikalı–Amerikanlar için uygundur. ARNİ ile birlikte kullanımı için yeterli veri yoktur (Cohn ve ark., 1986 ; Khazanie ve ark., 2016).

4.8.2.1.8. Ek ilaç tedavisi

4.8.2.1.8.1. İvabradin

Kalp atış hızındaki artış, miyokardın enerji gereksinimi artırmakta ve perfüzyonunu azaltmaktadır. Bu nedenle, kalp atış hızı yüksek DEF-KY hastalarında kalp atış hızının azaltılması terapötik bir hedeftir. İvabradin, I_f akımını modüle eden sinoatriyal düğümün seçici bir inhibitörüdür. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazını uzatarak sinüs hızını yavaşlatır. İvabradin, I_f akımını seçici olarak inhibe etmesi nedeniyle kalp atış hızını azaltabilmektedir (Swedberg ve ark., 2010; Dobre ve ark., 2014). Güncel kılavuzlara göre ivabradin, maksimum tolere edilen beta blokör dozuna rağmen istirahat kalp atış hızı ≥ 70 bpm ve SVEF değeri $\geq 35\%$ olan semptomatik DEF – KY hastalarında hastane yatışlarını ve kardiyovasküler ölüm oranını azaltmada faydalı olabilmektedir (sınıf 2a) (Swedberg ve ark., 2010; Borer ve ark., 2012).



Şekil 2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY) Hastalarında Ek Medikal Terapi (Heidenreich ve ark., 2022'den yararlanarak hazırlanmıştır.) (Heidenreich ve ark., 2022)

4.8.2.1.8.2. Digoksin

Digoksin, Na-K-ATPaz pompasını inhibe ederek etki etmektedir ve bu mekanizma ile hemodinamik, nörohümorale ve elektrofizyolojik etkiler göstermektedir (Gheorghide, 1991; Ambrosy ve ark., 2014).

Şimdiye kadar, KY hastalarında digoksin ile ilgili sadece bir randomize kontrollü çalışma olmuştur. NYHA II-III KY hastalarında gerçekleştirilen bu çalışma, digoksin tedavisinin mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ancak hastaneye yatış riskini azalttığını göstermektedir (Ahmed ve ark., 2006; Gheorghide ve ark., 2013). Digoksin genellikle düşük dozda başlatılmaktadır. Çünkü KY yönetiminde nadiren yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Potansiyel zararları da bulunmaktadır. İnme riski taşıyan ve AF'si olan KY hastalarında gerçekleştirilen çalışmada mortalite riski ile serum digoksin seviyesi arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Digoksin ile tedavi genellikle 0.125 mg'lik bir dozda başlatılır ve 0,25 mg'a kadar artırılır. Hasta > 70 yaşındaysa, böbrek fonksiyon bozukluğu varsa veya yağsız vücut kütlesi düşükse başlangıçta düşük dozlar (günde veya her gün 0.125 mg) kullanılmalıdır. Daha yüksek dozlara (örneğin, günlük 0.375 ila 0.50 mg digoksin nadiren kullanılmaktadır) nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (Malik ve ark., 2019; Uretsky ve ark., 2013).

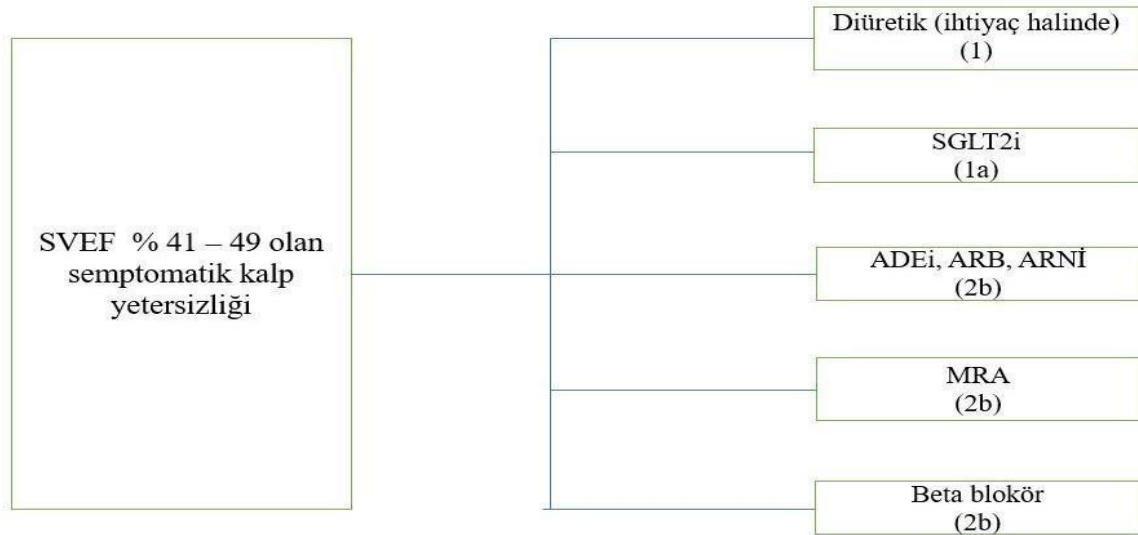
4.8.2.1.8.3. Çözünebilen siklik guanil siklaz stimülatörü

Kılavuz temelli tedaviye rağmen kötü prognoz gösteren DEF – KY hastaları için, yeni terapötik ajanlar tedavide rol alabilmektedir. Oral çözünür guanil siklaz stimülatörü sGC'yi doğrudan bağlamakta ve cGMP üretimini artırmaktadır. cGMP, KY hastalarında vazodilatasyon, endotel fonksiyonunda iyileşme, fibrozda azalma ve re-modelling süreci gibi birçok faydalı etkiye sahiptir. SVEF değeri < %45 olan, NP düzeyi yüksek, NYHA sınıf II – IV hastalar ile yürütülen klinik çalışmanın sonucuna göre bir siklik guanil siklaz stimülatörü olan verisigat plaseboya göre daha düşük kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatış oranı göstermiştir. NT-proBNP değeri açısından plaseboya kıyasla versiguattan fayda görülmemiştir. Bu nedenle, yüksek riskli DEF – KY hastalarında kılavuz temelli tedaviye rağmen prognozu kötüleşen hastalarda düşünülebilmektedir (sınıf 2b).

4.8.2.2. Hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF – KY) tedavisi

Daha önce yalnızca hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-

KY) hastalarının (SVEF değeri %41-49) dahil edildiği bir prospektif kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle HEF-KY hastaları için spesifik bir farmakolojik tedavisi yoktur. Birincil sonlanım noktasını karşılamayan KEF-KY hastalarında yürütülen çalışmaların bir alt grup analizinden bazı veriler elde edilmektedir. Klinik kanıtlar SVEF değeri %41–49 olan hastaların DEF-KY için önerilen tedaviden fayda görebileceğini öne sürmektedir. Semptomatik HEF-KY hastalarının tedavisinde ARNİ, ADEi veya ARB ile MRA ve beta blokör kullanımının KY nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite riskini azalttığı düşünülmektedir (sınıf 2b) (McDonagh ve ark., 2021); SVEF değeri %40 ve yüksek NP düzeyine sahip semptomatik KY hastalarında empagliflozin ile yürütülen klinik çalışmada KY'ne bağlı hastaneye yatış oranında, tahmini GFH değerinde gözlenen düşüşte azalmalar ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen SVEF %41-49 olan bir alt grupta da SGLT2i'lerin KY'ne bağlı hastaneye yatışı ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı görülmüştür. 2021 ESC ve 2022 AHA / ACC kılavuzlarında HEF-KY hastalarında SGLT2i kullanımı sınıf 2a olarak önerilmekteydi (Anker ve ark., 2021). Ancak 2021 ESC Kalp Yetersizliği kılavuzunun 2023 güncellemesine göre artık HEF-KY hastaları için SGLT2i sınıf 1a olarak önerilmektedir. Bu hasta grubunda diğer ilaç tedavi önerilerini netleştirmek için daha çok prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (McDonagh ve ark., 2023).



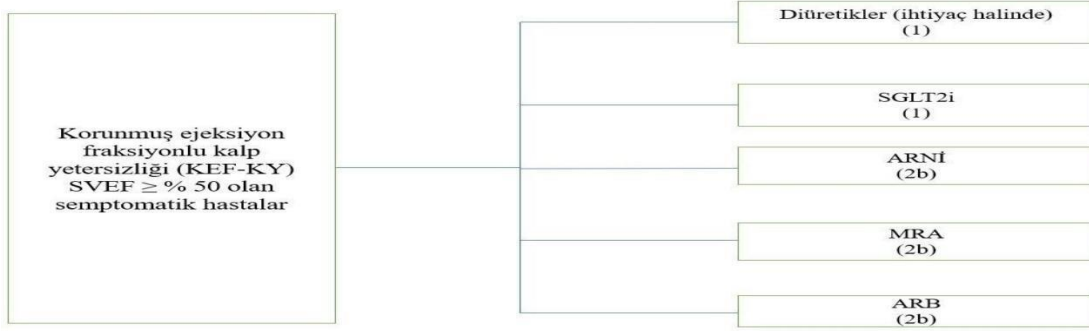
Şekil 3. Hafif Derecede Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HEF-KY) Tedavisi (McDonagh ve ark., 2023; Heidenreich ve ark., 2022'den yararlanılarak hazırlanmıştır.) (McDonagh ve ark., 2023; Heidenreich ve ark., 2022)

4.8.2.3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin tedavisi (KEF-KY)

SVEF \geq %50 olduğu KEF-KY, tüm KY hastaların %50'sini oluşturmakla birlikte önemli morbidite ve mortalite nedenidir. KEF-KY, hipertansiyon, diyabet, obezite, KAH, KBH ve kardiyak amiloidoz gibi spesifik nedenleri içeren komorbiditelerin katkıda bulunduğu heterojen bir durumdur. Yakın döneme kadar yürütülen klinik çalışmalar, KEF-KY hastalarında yürütülen ilaç tedavisinin hastaneye yatış ve mortalite oranında anlamlı iyileşme sağlamadığını göstermektedir. Şu anda KEF-KY tedavisi için amiloidoz gibi spesifik nedenlerin tanımlanması ve tedavisinin iyileştirilmesi, diüretik kullanımı ile konjesyonun azaltılması ve HT, KAH, AF gibi komorbiditelerin yönetimi önerilmektedir (Cincin ve ark., 2013; Ather ve ark., 2012; Paulus & Tschöpe, 2013).

KY olmayan hastalarda KY riskinin önlenmesinde, KY'ne bağlı mortalitenin ve diğer kardiyovasküler olayların azaltılmasında kan basıncı kontrolünün rolü belirlenmiştir. KEF-KY hastaları için optimal kan basıncı hedefi ve antihipertansif rejimler bilinmemektedir (Thomopoulos ve ark., 2016). ADEi, ARB, MRA ve muhtemelen ARNİ dahil olmak üzere RAAS antagonistleri, KEF – KY tedavisinde klinik deneyimlere dayanarak birinci basamak ajanlar olarak kullanılmaktadır (Law ve ark., 2009). DEF-KY tedavisinde RAAS inhibisyonu stratejisi başarılı iken KEF-KY tedavisinde fazla fayda göstermemiştir. MI öyküsü olan, semptomatik KAH veya hızlı ventriküler yanıtı AF'si olan HT'li hastaların tedavisinde beta blokörler kullanılabilir. KEF-KY hastalarının özellikle en düşük SVEF değerine sahip olanlarında ARB veya ARNİ kullanımının hastane yatışlarını azalttığı düşünülmektedir ve sınıf 2b olarak önerilmektedir. KEF-KY yönetiminde ARB ve ARNİ ilaç grubunu karşılaştıran prospektif çalışmalara göre, ARNİ ve ARB kullananlar arasında KY nedeniyle toplam hastane yatışlarında ve kardiyovasküler ölüm oranında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak anjiyoödem ve hipotansiyon insidansı ARNİ kullananlarda daha fazladır (Aronow ve ark., 1997; van Veldhuisen ve ark., 2009; Solomon ve ark., 2019).

2022 AHA / ACC KY kılavuzuna göre, SGLT2i'leri KEF-KY hastaları kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hastane yatışında azalma sağladığından sınıf 2a olarak önerilmekte ancak 2021 ESC kılavuzunun 2023 güncellemesine göre artık HEF-KY ve DEF-KY hastalarında SGLT2i kullanımı sınıf 1a olarak önerilmektedir. KEF-KY hastalarının tedavi şeması şekil 3'te gösterilmiştir (Anker ve ark., 2021; McDonagh ve ark., 2023).



Şekil 4. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEF – KY) Tedavisi (McDonagh ve ark., 2023; Heidenreich ve ark., 2022’den yararlanılarak hazırlanmıştır.) (McDonagh ve ark., 2023; Heidenreich ve ark., 2022)

4.8.2.4. Kalp yetersizliği prognozunu kötüleştirme potansiyeline sahip ilaç tedavileri

KY hastalarında sağladıkları yarara dair güçlü kanıtlar bulunan ilaçlar olmasına rağmen zarar potansiyeli olan bazı ilaç grupları bulunmaktadır. Bu ilaç grupları arasında kalsiyum kanal blokörleri, antiaritmik ilaçlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ’ler), tip 2 diyabet tedavisinde yer alan tiazolidindionlar ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i) ve hormonlar yer almaktadır (Tablo 4).

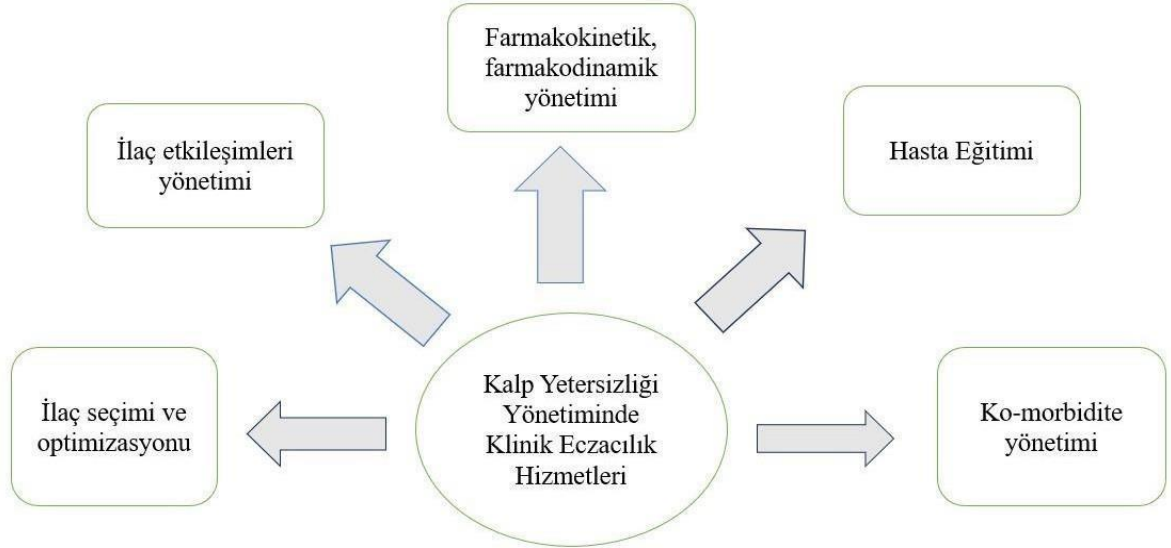
Tablo 4. Kalp Yetersizliği Prognozunu Kötüleştiren Potansiyeline Sahip İlaç Grupları

Kalp Yetersizliği Prognozunu Kötüleştiren Potansiyeline Sahip İlaç Sınıfı	Olası Mekanizma
NSAİİ <ul style="list-style-type: none"> • Non-selektif • COX-2 selektif 	Prostaglandin inhibisyonu sodyum ve su retansiyonuna, sistemik vasküler direncin artmasına ve diüretiklere yanıtın azalmasına yol açar
Non-Dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokörleri <ul style="list-style-type: none"> • Verapamil • Diltiazem 	Negatif inotropik etki
Antiaritmikler <ul style="list-style-type: none"> • Flekainid • Disopramid • Sotalol • Dronedaron 	Negatif inotropik, proaritmik etki Proaritmik etki, beta reseptör blokajı Negatif inotropik etki
Tiazodindionlar	PPAR - γ böbrekteki toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini de düzenler. Tiazolidindionlar, daha önce kalp yetersizliği öyküsü olan veya olmayan hastalarda sıvı retansiyonu ve kalp yetersizliği olayları insidansında artış ile ilişkilendirilmekte
Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4i) <ul style="list-style-type: none"> • Saksagliptin • Alogliptin 	Etki mekanizması bilinmiyor. Saksagliptin ve alogliptin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını artırmakta

4.9. Kalp Yetersizliği Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetleri

Klinik eczacılık terimi dünya genelinde farklı şekillerde ifade edilmektedir. Amerikan Klinik Eczacılık Derneği (American College of Clinical Pharmacy (ACCP)) klinik eczacılık terimini hastalıklardan korunulması ve iyilik halinin sürdürülebilmesi için eczacıların ilaç tedavisini optimize ederek hasta bakımı sağladığı bir sağlık bilimi olarak tanımlamaktadır (<https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx>).

Klinik eczacılar, KY hastalarının bakımında multidisipliner bir sağlık ekibi içinde önemli bir rol oynamaktadır. Klinik eczacıların KY hastalarına sağlayabilecekleri hizmetler arasında ilaç mutabakatı, hasta eğitimi, farmakoterapötik önerilerin sunumu ve izlenmesi (ilacın başlatılması, ayarlanması ve izlenmesi dahil), advers ilaç reaksiyonlarının ve etkileşimlerinin belirlenmesi ve önlenmesi, ilaç uyumunun iyileştirilmesi, ilaçlara erişimin ve bakım hizmetinin sağlanması yer almaktadır. Şekil 6' da gösterilmiştir.



Şekil 5. Kalp Yetersizliği Hastalarının Bakımında Klinik Eczacılık Hizmetleri (Stough & Petterson, 2017'den yararlanılarak hazırlanmıştır.) (Stough & Petterson, 2017)

4.9.1. İlaç mutabakatı

İlaç mutabakatı, özellikle hasta bakımının bir ortamdan diğerine geçişi olduğunda duplikasyon, dozlama, ilaç – ilaç veya ilaç – besin etkileşimi gibi hatalardan kaçınmak amacıyla hastanın tedavi sürecinde kullandığı tüm ilaçların karşılaştırıldığı bir süreçtir. Hasta bakımının bir ortamdan diğerine geçişi sırasında yanlış aktarılan ilaç öyküleri

hastaların İLİS'lerle karşılaşmasına neden olmaktadır (Bobb ve ark., 2004; Gleason ve ark., 2004). KY hastalarının kompleks bir tedavi rejimi olmakla birlikte tedavilerinde sık dozaj değişikliği ve modifikasyon gerekmektedir. Bu faktörler KY hastalarının bakım geçişlerinde ilaç tutarsızlıkları ile karşılaşma olasılığını artırmaktadır. İlaç mutabakatı birçok farklı sağlık uzmanı (doktor, hemşire gibi) tarafından gerçekleştirilebilir. Ancak çalışmalar, eczacıların ilaç mutabakatına dahil olduklarında, ilaç kayıtlarına erişme ve daha kapsamlı ilaç öyküsü edinme yeteneği ile İLİS'lerde önemli bir azalma ve hasta bilgisinin korunmasında iyileşme olduğunu göstermektedir. Eggink ve ark. (2010), klinik eczacıların KY hastalarının taburculuk sürecinde yapılan reçeteleme hatalarına etkisini değerlendirmiştir. Olağan bakım alan gözlem grubundaki hastaların %68'i en az bir reçete yazma tutarsızlığına sahipken, eczacı tarafından ilaç mutabakatı sağlanan müdahale grubundaki hastaların %39'unda en az bir reçete yazma tutarsızlığı vardı. Bu çalışma bir klinik eczacı tarafından taburculuk sürecinde gerçekleştirilen ilaç mutabakatının reçeteleme sırasında gözlenen hatalar üzerindeki etkisini göstermektedir (Christensen & Lundh, 2016; Ryan ve ark., 2011).

4.9.2. Hasta eğitimi

Hasta eğitimi, hastaların tedaviye olan uyumunu iyileştirmede kilit bir faktördür. Eczacılar tarafından sağlanan hasta eğitimi sayesinde tedaviye uyum artmakta; yan etki ve ilaç hatalarını azalmaktadır. Eczacılar, hastaların tedaviye uyumsuzluk nedenlerini sorgulamalı ve bu nedenleri mümkün olduğunca çözümlmelidir. İlaç uyumunu artırmaya yönelik birçok yaklaşım mevcuttur (örneğin, doğrudan eğitim, elektronik hatırlatıcılar, günlük / haftalık hap kutuları, mobil sağlık uygulamaları). Ancak eczacılar hastaların bireysel ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde uygun yaklaşımı belirlemelidir (Dunn ve ark., 2015; Milfred – LaForest ve ark., 2013). Klinik eczacıların, KY hastalarının ayaktan veya taburculuk sonrası dönemde tedavi uyuncu üzerindeki rolü değerlendirilmektedir. Gattis ve ark. (1999)'nın yürüttüğü bir çalışmaya göre klinik eczacıların hekimlerle yapılan işbirliği sonucu hasta eğitimi ve ilaç danışmanlığı hizmeti sunulan müdahale grubundaki KY hastalarında kontrol grubuna göre KY nedeniyle hastane veya acil servislere başvuru oranındaki azalma anlamlılık göstermektedir ($p=0,005$).

4.9.3. arnılanım değerlendirme

4.9.3.1. Advers ilaç reaksiyonlarının ve etkileşimlerin tanımlanması

KY gelişen hastalarda atriyal fibrilasyon (AF), anemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve

hiperlipidemi gibi komorbiditeler görülmekte ve bu hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçlar polifarmasiye yol açmaktadır. KY hastalarında görülen polifarmasi sıklıkla ilaç-ilaç etkileşimlerine, tedavi uyumunda azalmaya ve advers olaylara neden olmaktadır (von Lueder & Atar, 2014).

Roblek ve ark. (2016) tarafından yürütülen çalışmada akut dekompanse KY (ADKY) yönetiminde saptanan ilaç – ilaç etkileşimlerinin azaltılmasında klinik eczacının rolü araştırılmıştır. Çalışma sonucunda klinik olarak anlamlı ilaç – ilaç etkileşimine sahip hasta sayısı, müdahale grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (8' e 18 $p = 0,003$). Taburculuk sonrası 6 aylık takip süresinde 11 kontrol ve 9 müdahale hastası yeniden hastaneye yatırılmıştır. Bu çalışma, eczacı müdahalesinin klinik olarak anlamlı ilaç – ilaç etkileşimine sahip hasta sayısını önemli ölçüde azaltabileceğini ancak uzun vadeli sonuçlarda iyileşmeye yol açamayabileceğini göstermektedir.

Dempsey ve ark. (2017), KY hastaları üzerinde klinik eczacının rolünü tanımlamak için komorbidite ve İLİS prevalansını tespit etmeye çalışmışlardır. Çalışma verilerine göre, 60 hastada en sık görülen komorbiditeler HT (%73) ve HL (%62) olmuştur. Tespit edilen İLİS'ler şu şekilde rapor edilmiştir: 1) ek / alternatif tedavi ihtiyaçları, 2) uygun olmayan ilaç kullanımı, 3) optimal olmayan dozlama, 4) reçetelenen ilacın çok yüksek dozda olması, 5) advers ilaç reaksiyonları.

İLİS'lerin 63'üne eczacı tarafından önerilerde bulunulmuştur. Çalışma, KY hastalarında İLİS prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Eczacılar, İLİS'lerin çözümüne önemli ölçüde katkıda bulunabilirler. İlaç yükü fazla olan hastalarda advers ilaç olaylarını ve ilaç etkileşimlerini belirlemede eczacıların önemli rolü bulunmaktadır (Cheng, 2018).

4.9.3.1. Ko–morbidite ve kontrendikasyon yönetimi

KY hastalarının birçoğu DM, HT, HL, AF, depresyon dahil çeşitli komorbiditelere sahiptir. Bu sebeple, KY hastalarının günlük ilaç (ve doz) sayısı fazladır. Eczacıların, ilaçların kombinasyon halindeki etkileşimlerini, kontrendikasyonlarını ve gerekli doz ayarlamalarını hekimlere iletmede önemli rolü bulunmaktadır. Komorbiditeleri tedavi etmek için reçetelenen bazı ilaçlar, KY'ni şiddetlendirebilir.

KY yönetiminde, bu ilaçlardan kaçınılması eczacılar için önemli bir odak noktasıdır. Eczacılar, reçetesiz satılan ürünler veya tedavide yer alan ilaçlar hakkında bilgi edinmede en erişilebilir sağlık danışmanı olarak KY prognozunu kötüleştirebilecek ilaçlardan kaçınmada hayati bir rol oynamaktadır (Page ve ark., 2016; Stough & Patterson, 2017).

4.9.3.2. Farmakoterapötik öneriler ve tedavi optimizasyonu

Güncel kılavuzlara göre KKY tedavisi için reçetelenen ilaçlar arasında ARNİ / ADEi / ARB'ler, beta adrenerjik blokörler, MRA'lar, SGLT2i'ler, hidralazin ve izosorbid dinitrat yer almaktadır. Diüretikler ise semptomatik tedavi amacıyla reçetelenmektedir (Dunn ve ark., 2015). Kanıtlara rağmen bu tedavilerin gerçek klinik uygulamada optimal olarak reçete edilmediği görülmektedir. Kanada'da KY ile hastaneye yatırılan 9942 hastayı değerlendiren bir kohort çalışmasında düşük mortalite riski taşıyan hastalarla yüksek mortalite riskli hastalar karşılaştırıldığında yüksek mortalite riski olan hastalarda farmakoterapinin optimal şekilde kullanılmadığı tespit edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek mortalite riski olan hastalarda taburculuk sırasında sırasıyla %81, %73 ve %60 oranında ADEi; %86, %80 ve %65 oranında ARB; %40, %33 ve %24 oranında beta blokör reçete edilmiştir (Rodgers & Stough, 2007; Fonarow ve ark., 2005; Lee ve ark., 2015).

Jain ve ark. (2005), KY servisinde kılavuz odaklı uygulanan farmakoterapinin hastalık semptomları üzerine etkisini değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %57'sine kılavuz bazlı farmakoterapi uygulanmamıştır. Bir yıl sonra bu oran %11'e düşürülmüş buna ek olarak reçete oranlarında iyileşme ve doz titrasyonu sağlanmıştır. Orta veya yüksek doz beta blokör alan hastaların oranı %18'den %57'ye; ADEi/ARB için %55'den %86'ya yükselmiştir. Semptomların iyileşmesi, NYHA sınıf III ve IV'te kategorize edilen hasta sayısının azalması ile ilişkilendirilmiştir (%40'tan %23'e).

KY yönetimi için kılavuzda önerilen her ilaç sınıfı KY'nin farklı bir patofizyolojik sürecine etki etmesine rağmen bazı ajanların farmakodinamik etkileri benzerdir (örneğin: ADEi, ARB'ler, beta blokörler, ARNİ'ler kan basıncını düşürür; ADEi, ARB'ler, MRA'lar, ARNİ serum potasyumunu yükseltir). Klinik eczacılar, klinik farmakoloji, farmakokinetik ve farmakogenomik bilgileriyle, hastaya uygun doz rejimlerini belirleyebilmekte ve çoğu hasta için hedefe yönelik kanıta dayalı tedavilere ulaşabilmektedir.

Klinik eczacılar, ADKY olan hastaların tedavi yönetiminde de önemli bir role sahiptir. Dekompanse edici faktörlerle ilgili hastalara bilgi sunabilir (örneğin, tedavilere uyulmaması, kalp yetersizliğini kötüleştirebilecek ilaçların alınması), değişen böbrek veya karaciğer fonksiyonlarına göre gerekli olan doz ayarı için önerilerde bulunabilirler (Dunn ve ark., 2015; Milfred – Laforest ve ark., 2013).

4.10. Yaşlı Kalp Yetersizliği Hastalarında Klinik Eczacılık Hizmetleri

Yaşlı nüfus hızla artmaya devam etmektedir. Mevcut veriler, dünya nüfusunun %8,5'inin 65 yaşın üzerinde olduğunu ve 2050 yılına kadar %17'ye ulaşacağını göstermektedir. Bu popülasyondaki hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek ve ilaçların optimal reçetelenmesini teşvik etmek büyük önem arz etmektedir (Cire, 2016).

Ko-morbiditeler nedeniyle birden çok ilacın reçete edilme prevalansındaki artış ve yaşa bağlı meydana gelen fizyolojik değişiklikler yaşlı hastalarda uygun reçetelemeyi zorlaştırmaktadır. Bu faktörler, yaşlı hastaları ilaç – ilaç ve/veya ilaç – hastalık etkileşimleri, artan hastaneye yatış ile birlikte ilaca bağlı advers olaylara daha yatkın hale getirmektedir (Spinewine ve ark., 2007; Fu ve ark., 2007; Morgan ve ark., 2016).

Yaşlı bireylerde, uygunsuz ilaç kullanımı mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır. Uygunsuz ilaç kullanımı sonucu gelişen advers ilaç reaksiyonlarına bağlı artan sağlık maliyetleri önemli bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır (Guaraldo ve ark., 2011).

Yaşlı bireylerde uygunsuz reçetelemenin etkisine ilişkin endişe nedeniyle çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Potansiyel olarak uygunsuz ilaçları tespit etmek için açık kriterlere sahip tarama araçları kullanılmaktadır: Amerikan Geriatri Derneği Beers kriterleri (American Geriatric Society Beers Criteria) ve Yaşlıların Potansiyel Olarak Uygunsuz Reçetelerini Tarama Aracı (STOPP criteria) ve Doktorları Doğru Tedavi Konusunda Uyarmak için Tarama Aracı (START criteria) ve Yaşlılarda Türk Uygunsuz İlaç Kullanımı kriterleri (TIME to START ve TIME to STOPP) (By the 2015 American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria® Update Expert Panel, 2015; O' Mahony ve ark., 2014; Bahat ve ark., 2021).

4.11. Yaşlı Bireylerde Uygunsuz İlaç Kullanımının Değerlendirilmesinde Kullanılan Kriterler

Yaşlı bireylerde yaşa bağlı gözlenen değişikliklerle, polimorbidite ve polifarmasi durumları reçete yazma sürecini zorlaştırdığı için yaşlı bireylerde ilaç kullanımı uygunsuz ve hatalı olabilmektedir. Bu nedenle, yaşlılarda ilaç kullanımının uygun şekilde değerlendirilebilmesi için güncel, kapsamlı tarama araçlarının geliştirilmesi gereklidir.

Yaşlı bireylerde reçete uygunluğu geliştirilmiş açık ve kapalı kriterler ile değerlendirilebilmektedir. Açık kriterler genellikle literatürde yer alan yayınlardan, uzman klinisyen görüşlerinden elde edilen fikir birliği ile oluşturulan listelerdir. İlaç veya hastalık odaklıdır. Ancak kapalı kriterler, ilaç veya hastalıktan ziyade hasta odaklıdır. Klinisyenler, bireysel değerlendirme yapabilmek için hastayı ve literatürde yer alan

çalışmaları gözden geçirmek durumundadır. Bu yaklaşımın güvenilirliği daha düşüktür (De Smet ve ark., 2007; Fialova & Onder, 2009).

4.11.1. Beers kriterleri

Beers kriterleri, Los Angeles Kaliforniya Üniversitesi'ndeki Mark Beers ve ark. (1991) tarafından yaşlı erişkinlerde kaçınılması gereken ve potansiyel zararı beklenen yararından fazla olan ilaçları belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Klinisyenler, sağlık personelleri ve araştırmacılar tarafından yaşlı erişkinlerde potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Bu kriterler, belirli hastalık ve durumlarda yaşlı yetişkinler tarafından kaçınılması gereken uygunsuz ilaçların açık bir listesidir. Ayaktan tedavi ve bakım hizmeti veren kurumlarda 65 yaş ve üzeri yetişkinlere uygulanması hedeflenmektedir.

Beers kriterlerinin amacı:

- Doğru ilaç seçimi ile yaşlı yetişkinlerin potansiyel olarak uygunsuz ilaçlara maruz kalmasını azaltmak
- Klinisyenleri ve hastaları eğitmek
- Yaşlı erişkinlerde bakım kalitesini, maliyetini ve ilaç kullanım alışkanlıklarını değerlendirmektir.

Beers kriterleri, yaşlı erişkinlerde kullanım için potansiyel olarak uygunsuz olduğu düşünülen ilaçları ve ilaç sınıflarını içerir. 2023 Amerikan Geriatri Derneği (AGD) Beers kriterleri günümüze kadar yedi kez güncellenmiş olup en son 2023 yılında güncellenmiştir. Uzman paneli, 2019 Beers kriterleri güncellemesinde kullanılan beş genel kategoride düzenlemiştir (Panel ve ark., 2019):

- Potansiyel olarak kullanımının uygunsuz olduğu düşünülen ilaçlar
- Hastalık veya sendromu şiddetlendirebilecek ilaç-hastalık veya ilaç-sendrom etkileşimleri nedeniyle yaşlı erişkinlerde potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar
- Dikkatli kullanılması gereken ilaçlar
- Potansiyel olarak uygun olmayan ilaç-ilaç etkileşimleri
- Böbrek fonksiyonlarına göre dozajları ayarlanması gereken ilaçlar

4.11.2. STOPP / START kriterleri

Yaşlı bireylerin reçetelerini Tarama Aracı ve Doğru Tedaviyi Uyarmak için Tarama Aracı (Screening Tool of Older People's Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment- STOPP / START) geriatri uzmanı, psikiyatrist, farmakolog, eczacı ve aile hekiminin yer aldığı çalışma ekibi tarafından 2008 yılında İrlanda ve Birleşik Krallık' da oluşturulmuştur. Yaşlılarda hem potansiyel uygunsuz ilaç tedavisini hem de potansiyel olarak faydalı farmakoterapiyi fizyolojik sistemlere göre değerlendiren ilk tarama aracıdır. STOPP / START kriterleri, klinik ortamda uygun ilaçların reçetelenmesi için gerekli kriterleri karşılamaktadır (Gallagher ve ark., 2008). 2008 yılında oluşturulan ilk versiyonu 65 STOPP ve 22 START kriteri içerirken, 2015 yılında yayınlanan ikinci versiyonu 80 STOPP ve 34 START kriteri içerecek şekilde genişletilmiştir. 2023 yılında yayınlanan üçüncü versiyonunda STOPP kriteri sayısı 133'e, START kriteri sayısı 57'ye yükselmiştir. Üçüncü versiyonda kriter sayısındaki artış ile önceki versiyonlara göre daha fazla sayıda advers ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşiminin tespit edilmesi ve önlenmesine yardımcı olunması amaçlanmaktadır (O'Mahony ve ark., 2023).

4.11.3. TIME kriterleri

Yaşlı bireylerde polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi için açık kriterler bulunmaktadır. Ancak Türkiye'deki ilaç pazarı ve reçeteleme pratiğindeki farklılıklar nedeniyle Akademik Geriatri Derneği Akılcı İlaç Çalışma Grubu tarafından Türkiye Yaşlıda Uygunsuz İlaç Kullanım Kriterleri (Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly - TIME kriterleri) geliştirilmiştir. Yaşlı bireylere reçetelenmesi uygun olmayan ve klinik uygulamalarda sıklıkla yanlış reçetelenen ilaçlara ait kriterler (TIME to STOPP) ve yaşlı bireylere reçetelenmesi yararlı olan ancak klinik uygulamalarda sıklıkla reçetelenmeyen ilaçlara ait kriterler (TIME to START) oluşturulmuştur. TIME kriterleri 112 adet STOPP, 41 adet START kriteri içermektedir (https://akademikgeriatri.org/index.php?func=new_content&id=67; Erişim tarihi: 31 Aralık 2023).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Tipi ve Yeri

Prospektif, öncesi – sonrası nicel çalışma desenine göre tasarlanan ‘Kalp Yetersizliği Hastalarında İlaç Kullanımının Klinik Eczacılık Yaklaşımı ile Değerlendirilmesi’ adlı yüksek lisans tezi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 14.07.2023 tarihindeki 866 Sayılı onayı (Ek-1) ile İstanbul’daki bir eğitim ve araştırma hastanesinin kardiyoloji servisinde yürütülmüştür.

5.2. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü

Çalışmanın örneklem büyüklüğü için literatürde klinik eczacının öneride bulunduğu kalp yetersizliği hasta gruplarında İLİS’leri hasta başına ortalama 5’ten (SD 3) 3’e (SD 1) (yaklaşık %40) düşürebildiği verisinden hareketle alfa 0,05 ve %90 güç değerleri üzerinden yapılan hesaplama göre her grupta en az 28 hasta olması gerektiği saptanmış ve %15’lik fire payı dikkate alındığında her grupta en az 32 hasta olacak şekilde toplam 64 hastanın çalışmaya alınması planlanmıştır.

5.3. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18 yaşından büyükler
2. Daha önceden veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %60’ın altında olan yeni kalp yetersizliği tanısı almış ve ilaç tedavisine başlamış olanlar
3. Kardiyoloji servisinde yatan akut veya kronik kalp yetersizliği hastaları
4. Çalışmaya katılmak için yazılı onam (Ek-2) verenler

5.4. Çalışmadan Çıkarılma Ölçütleri

1. 18 yaşından küçükler
2. Kardiyoloji polikliniğindeki ve dış servislerde yatan hastalar
3. Gebe ve emziren hastalar

5.5. Veri Toplama ve Değerlendirme

Çalışma 2 dönemden (gözlem ve öneri dönemi) oluşmakta olup toplamda 6 ay sürmüştür. Birinci dönemde (gözlem dönemi - 3 ay) çalışmaya dahil edilen hastalarda kalp yetersizliği tedavisinde ilaç yönetimine, araştırmacı klinik eczacı tarafından hiçbir öneri/müdahale

olmadan sadece gözlem yapılmıştır. Kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde gözlenen İLİS'ler kaydedilmiştir. Hastanın yaşamını tehdit edecek İLİS'ler tespit edildiğinde ilgili hekim bilgilendirilmiş ve o hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

İkinci dönemde (öneri/müdahale dönemi - 3 ay) ise kalp yetersizliği hastalarının almakta oldukları tedavi uluslararası güncel kılavuzlar ile değerlendirilmiş, tespit edilen İLİS'ler hakkında ilgili hekime sözlü olarak ve ayrıca yazılı bir rapor ile öneride bulunulmuştur. Tespit edilen İLİS'ler, yapılan öneriler, önerilerin türleri ve önerilerin ilgili hekim tarafından kabul durumu kaydedilmiştir.

Çalışma boyunca hastaların dosyalarındaki kişisel bilgiler, özgeçmiş, ilaç kullanım öyküsü, sahip olduğu kronik hastalıklar ile hasta dosyalarında rutin olarak yer alan laboratuvar parametreleri, tedavisinde kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir (Ek-3).

5.5.1. İlaç kullanım değerlendirmesi

Çalışmamızda birincil olarak (1) kalp yetersizliği hastalarının tedavisindeki İLİS'lerin tespit edilmesi, ikincil olarak (2) tespit edilen İLİS sayısının azaltılması amaçlanmıştır. Bu değerlendirmelere ilave olarak tedavideki ilaçların reçetelenme oranları, ilaç – ilaç etkileşimleri, 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda Beers kriterlerine uygunluk tespit edilmiştir. Kalp yetersizliği hastalarında ilaç kullanım değerlendirilmesinde '2022 Amerikan Kalp Derneği / Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerika Kalp Yetersizliği Birliği'nin Kalp Yetersizliği Yönetim Kılavuzu' (2022 American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC)/ Heart Failure Society of America (HFSA) Guideline for the Management of Heart Failure) ve '2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği Akut ve Kronik Kalp Yetersizliğinin Teşhis ve Tedavi Kılavuzu' (2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) ve komorbiditeler için diğer güncel kılavuzlarından yararlanılmıştır.

Altmış beş yaş ve üzeri hastaların kullandıkları ilaçların uygunluğu 2023 Amerikan Geriatri Derneği (AGD)'nin Beers Kriterleri (American Geriatrics Society Beers Criteria®) ile değerlendirilmiştir. 2023 AGD Beers Kriterleri 5 ana bölümden oluşmaktadır: geriatrik yetişkinlerde kullanımı potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar, belirli hastalıklarda veya sendromlarda kullanımı potansiyel olarak uygun olmayan ilaçlar, geriatrik yetişkinlerde dikkatli kullanılması gereken ilaçlar, geriatrik yetişkinlerde kaçınılması gereken potansiyel olarak klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, geriatrik yetişkinlerde böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması gerektiren ilaçlar.

Kanıtı dayalı klinik karar vermeyi desteklemek için UpToDate® (Wolters Kluwer Health ine., 2022) veri tabanından, ilaç etkileşimlerinin tespitinde Lexicomp®’dan, ilaç dozu, uygulama sıklığı, uygulama yolu ve farklı dozaj formlarının taranmasında UpToDate® Drug Information, Medscape Drug Information, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu sayfasında yayınlanan kısa ürün bilgisi ve kullanım talimatı kaynaklarından yararlanılmıştır.

5.5.2. İlaçla ilişkili sorunlar

İlaçlar, hastaların yaşam kalitesini artıracak kesin sonuçlara ulaşmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu çıktılar (1) bir hastalığı tedavi etmek, (2) semptomları azaltmak, (3) bir hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak ve (4) bir hastalığı veya semptomları önlemektir. Ancak İLİS’ler, hastanın yaşam kalitesini azaltan klinik sonuçlara neden olabilmektedir.

İlaçla ilişkili sorun (İLİS), optimum klinik sonuçlara ulaşılmasını engelleyen veya engel olma potansiyeli bulunan, ilaç tedavisiyle ilgili bir olay ya da durumdur. Hepler ve Strand, İLİS’leri 8 ana başlık altında sınıflandırmıştır. Çalışma süresince serviste yatan hastalarda tespit edilen İLİS’ler iki kardiyolog ve klinik eczacının konsensusu ile değerlendirilmiş, klinik eczacı tarafından bu sınıflandırmaya göre sınıflandırılmış (Ek-3), güncel kılavuzlar ve veri tabanları ile yapılan araştırma sonucu bu sorunlara yönelik çözüm önerileri ilgili hekimlere iletilmiştir. Hekimlerin yapılan çözüm önerilerini, hastanın klinik durumu ve bireysel özelliklerini dikkate alarak kabul etme, reddetme ve uygulama oranları kaydedilmiştir (Hepler ve Strand, 1990).

5.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen tüm veriler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı olarak adlandırılan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılım ölçütlerine uyumu Kolmogrov-Smirnov testi veya Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler ‘Ki-Kare analizi ve Fisher Exact’ testi ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası açıklık değerleri kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım göstermesi durumunda Student t testi; göstermemesi halinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm veriler % 95 güven aralığında $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmanın gözlem döneminde (11 Eylül – 11 Aralık 2023) kardiyoloji servisinde yatmakta olan 45; öneri/müdahale döneminde (11 Aralık 2023 – 11 Mart 2024) ise yine aynı serviste yatmakta olan 45 olmak üzere toplam 90 kalp yetersizliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması $68,26 \pm 11,22$ (41-89) olup hastaların %65,6'sı erkek (gözlem döneminde $n= 29$, öneri/müdahale döneminde $n= 30$) ve %34,4'ü kadın (gözlem döneminde $n= 16$, müdahale/öneri döneminde $n= 15$) idi.

Hastaların %53,3'ü fazla kilolu, %17,8'i obezdi. Hastalar eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde sadece 1'inin üniversite (%1,1), 53'ünün ilkokul (%58,9) mezunu olduğu, 6'sının ise (%6,7) hiç eğitim almadığı tespit edilmiştir. Hastaların 20'si (%22,2) sigara, 5'i (%5,6) alkol kullanmaktaydı.

Gözlem ve müdahale/öneri dönemine dahil edilen hastalar arasında boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyet, eğitim durumu, sigara, alkol kullanımı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (SVEF) göre kalp yetersizliği sınıfı, komorbidite ve reçetelenen ilaç sayısı bakımından anlamlı bir fark gözlenmemişken ($p > 0,05$); gözlem dönemindeki hastalar öneri/müdahale dönemindeki hastalara kıyasla daha yaşlıydı ($p < 0,05$). Çalışmaya dahil edilen gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gözlem ve Öneri/Müdahale Dönemindeki Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Gözlem Dönemi (n=45)	Öneri/Müdahale Dönemi (n=45)	P değeri
Cinsiyet n, (%)			1,000***
<i>Kadın</i>	16 (%35,6)	15 (%33,3)	
<i>Erkek</i>	29 (%64,4)	30 (%66,7)	
Eğitim durumu n, (%)			0,213***
<i>Eğitim yok</i>	3 (%6,7)	3 (%6,7)	
<i>İlkokul</i>	25 (%55,6)	28(%62,2)	
<i>Ortaokul</i>	7 (%15,6)	1 (%2,2)	
<i>Lise</i>	7 (%15,6)	5 (%11,1)	
<i>Üniversite</i>	0 (%0)	1 (%2,2)	
Sigara kullanım öyküsü n, (%)			0,443***
<i>Var</i>	8 (%19,0)	12 (%28,5)	
<i>Yok</i>	34 (%81,0)	30 (%71,5)	
Alkol kullanım öyküsü n, (%)			1,000***
<i>Var</i>	3 (%7,1)	2 (%4,8)	
<i>Yok</i>	39 (%92,9)	40 (%95,2)	

Tablo 5. Gözlem ve Öneri/Müdahale Dönemindeki Hastaların Sosyodemografik Özellikleri (Devam)

Sosyodemografik Özellikler	Gözlem Dönemi (n=45)	Öneri/Müdahale Dönemi (n=45)	P değeri
SVEF göre hastaların kalp yetersizliği sınıfı n, (%)			0,701***
<i>KEF-KY</i>	6 (%13,6)	5 (%11,6)	
<i>HEF-KY</i>	8 (%18,2)	11 (%25,6)	
<i>DEF-KY</i>	30 (%68,2)	27 (%62,8)	
Yaş, yıl, ort, SS (min-max)	71,1 ± 11,3 (41-89)	65,4 ± 10,5 (43-89)	0,016**
Boy, cm, ortanca (ÇAA)	170 (160-175)	170 (160-175)	0,758*
Kilo, kg, ortanca (ÇAA)	77 (68,5-85)	77 (68-83)	0,878*
Vücut kitle indeksi, ortanca (ÇAA)	26,4 (23,6-29,8)	26,4 (24,9-28,3)	0,879**
Komorbidite sayısı, ortanca (ÇAA)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,532*
Kalp yetersizliği için reçetelenen ilaç grupları			
<i>Diüretik</i>	24 (%53.3)	19 (%42.2)	0,399**
<i>Beta Blokör</i>	39 (%86.6)	41 (%91.1)	0,737***
<i>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü</i>	24 (%53.3)	25 (%55.6)	1,000***
<i>Anjiyotensin Reseptör Blokörü</i>	3 (%6.7)	4 (%8.9)	1,000***
<i>Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü</i>	9 (%20.0)	3 (%6.7)	0,121***
<i>Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti</i>	20 (%44.4)	16 (%35.6)	0,519***
<i>Sodyum Glukoz Kotransporter Reseptör 2 İnhibitörü</i>	9 (%20.0)	10 (%22.2)	1,000***
İlaç sayısı, ortanca (ÇAA)	9 (7-10)	8 (7-10)	0,788*
Hasta başına potansiyel olarak uygun olmayan Beers Kriteri sayısı, ortanca (ÇAA)	1 (0-2)	1 (0-1,5)	0,350*

*SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, HEF-KY: hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, *Mann-Whitney U testi, **Student t-test, *** Ki-Kare*

KY hastalarında sık gözlenen komorbiditeler arasında hipertansiyon (%52,2, n=47), diyabet (%52,2, n=47), koroner arter hastalığı (%46,7, n=42) yer almaktaydı. Gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastalar sahip oldukları komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında öneri/müdahale dönemindeki hastaların daha yüksek oranda miyokard infarktüsü (MI) öyküsüne sahip olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Gözlem ve öneri/müdahale dönemi hastalarına ait komorbiditeler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gözlem ve Öneri/Müdahale Dönemi Hastalarına Ait Komorbiditeler

Komorbiditeler	Gözlem Dönemi n (%) n=45	Öneri/Müdahale Dönemi n (%) n=45	P değeri
Hipertansiyon (HT)	25 (55,6)	22 (48,9)	> 0,05
Hiperlipidemi (HL)	4 (8,9)	5 (11,1)	> 0,05
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	22 (48,9)	20 (44,4)	> 0,05
Periferik Arter Hastalığı (PAH)	7 (15,6)	2 (4,4)	> 0,05
Miyokard İnfarktüsü (MI)	5 (11,1)	19 (42,2)	0,02*
Serebrovasküler Olay	7 (15,6)	3 (6,7)	> 0,05
Atriyal Fibrilasyon (AF)	13 (28,9)	11 (24,4)	> 0,05
Diabetes Mellitus (DM)	19 (42,2)	28 (62,2)	> 0,05
Aritmi	1 (2,2)	0 (0)	> 0,05
Astım	4 (8,9)	2 (4,4)	> 0,05
KOAH	8 (17,8)	2 (4,4)	> 0,05
Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)	4 (8,9)	2 (4,4)	> 0,05
Böbrek Hastalığı			> 0,05
Akut Böbrek Hasarı (ABH)	9 (20,0)	11 (24,4)	
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	10 (22,2)	6 (13,3)	

* Ki-kare testine göre $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastaların kardiyoloji servisinde yatış sürecinde kullandıkları ilaç grupları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Yatış Sürecinde Kullandıkları İlaç Grupları

ATC Kodu	İlaç Sınıfı	Gözlem Dönemi (n)	Öneri/Müdahale Dönemi (n)
A02BC	Proton Pompası İnhibitörleri	43	42
A03DB	Antispazmodik-Analjezik Kombinasyonları	1	0
A10A	İnsülinler ve Analogları	8	12
A10B	Oral Antidiyabetikler	11	17
B01	Antitrombotikler	57	57
C01B	Antiaritmiik İlaçlar	5	3
C02CA	Periferik Etkili Antiadrenerjik İlaçlar	0	1
C03	Diüretik İlaçlar	44	35
C07	Beta Bloke Edici Ajanlar	39	41
C08	Kalsiyum Kanal Blokörleri	5	1
C09A	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	24	25
C09C	Anjiyotensin II Antagonistleri	3	4
C09DX04	Anjiyotensin Reseptörü Neprilisin İnhibitörü	9	3
C10A	HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri	36	42

Tablo 7. Hastaların Yatış Sürecinde Kullandıkları İlaç Grupları (Devam)

ATC Kodu	İlaç Sınıfı	Gözlem Dönemi (n)	Öneri/Müdahale Dönemi (n)
D07	Topikal Kortikosteroidler	3	2
G04	Ürolojik İlaçlar	5	0
H02	Sistemik Kortikosteroidler	0	1
H03	Tiroid İlaçları	4	1
J	Antienfektif İlaçlar	8	8
N02	Ağrı Kesici/Analjezik	2	1
N03	Antiepileptik İlaçlar	1	0
N04	Parkinson İlaçları	1	0
N05A	Antipsikotikler	0	1
N06A	Antidepresanlar	2	4
N06D	Antidemans İlaçlar	1	0
R03BA	İnhale Kortikosteroidler	8	8

Gözlem ve öneri dönemindeki hastaların yatış sürecinde kaydedilen laboratuvar bulguları Tablo 8’de gösterilmiştir.

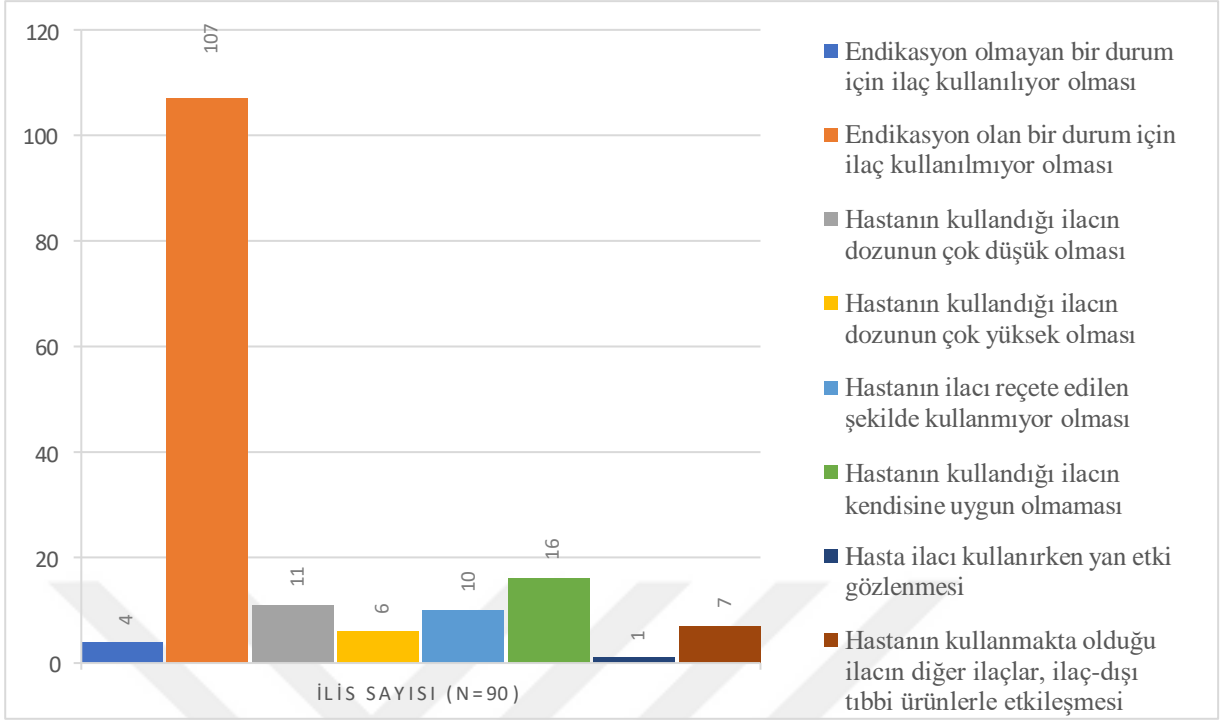
Tablo 8. Gözlem ve Öneri/Müdahale Dönemindeki Hastalara Ait Klinik/Laboratuvar Parametreleri

	Gözlem Dönemi n=45	Öneri Dönemi n=45
Nabız (atım/dakika), ortalama (ÇAA)	72,5 (69,3-87,0)	72,0 (66,75-78,5)
Sistolik kan basıncı (SKB), mmHg, ort. SS (min-max)	119,09 ± 14,4 (95,0-152,0)	113,8 ± 16,0 (85,0-149,0)
Diastolik kan basıncı (DKB), mmHg, ortalama (ÇAA)	70,2 ± 9,3 (55-96)	70,7 ± 14,2 (49,0-126,0)
Troponin T-hs, ng/L, ortalama (ÇAA)	71,7 (36,1-538,2)	191,7 (45,2-1479,8)
NT-proBNP, ng/L, ortalama (ÇAA)	4866,5 (1899,0-9261,5)	39992,0 (954,0-21789,0)
Serum sodyum, mEq/L, , ort. SS (min-max)	137,0 ± 4,4 (128-153)	135,36 ± 4,7 (124,0-145,0)
Serum potasyum, mEq/L, , ort. SS (min-max)	4,56 ± 0,6 (3,2-6,7)	4,7 ± 0,8 (2,8-6,4)
Serum kalsiyum, mEq/L, ortalama (ÇAA)	4,5 (4,2-4,6)	4,4 (4,1-4,7)
Serum ferritin, ortalama (ÇAA)	94,2 (37,3-287,0)	121,1 (72,3-327,2)
Glukoz, ortalama (ÇAA)	136,5 (114,8-191,3)	159,0 (118,0-241,1)
HbA1c, %, ort. SS (min-max)	6,4 ± 1,3 (4,4-10,9)	7,4 ± 2,2 (4,6-13,1)
TSH, ort. SS (min-max)	6,3 ± 26,7 (0,1-177,0)	1,6 ± 1,3 (0,01-6,3)
eGFR, ml/dk/1,73m ² , ort. SS (min-max)	59,9 ± 22,5 (17,8-102,3)	65,1 ± 28,2 (12,0-129,2)

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

Gözlem dönemindeki hastalarda 83, öneri/müdahale dönemindeki hastalarda 79 olmak üzere toplam 162 İLİS tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen 162 İLİS’in Hepler-

Strand'ın sınıflandırma sistemine göre dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Hepler-Strand Sınıflandırma Sistemine Göre Tespit Edilen İLİS'lerin Dağılımı (n=90)

Öneri/müdahale dönemindeki İLİS'lere sunulan çözüm önerilerinin kabul ve uygulanma oranı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gözlem ve Öneri/Müdahale Döneminde Tespit Edilen İLİS Sayıları

	Gözlem Dönemi (n=45)	Öneri Dönemi (n=45)	P*
İLİS tespit edilen hasta sayısı, n (%)	43 (95,5)	43 (95,5)	0,691
Tespit edilen toplam İLİS sayısı, n	83	79	0,691
Hasta başına İLİS sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-3)	2 (1-2)	0,691
Öneri sayısı, n	-	79	-
Kabul edilen öneri sayısı, n (%)	-	69 (87,3)	-
Uygulanan öneri sayısı, n (%)	-	50 (63,3)	-
Çözümlemeyen İLİS sayısı, n	83	29	<0,001**
Hasta başına çözümlenemeyen İLİS sayısı, medyan (ÇAA)	1 (1-3)	1 (0-1)	<0,001**

* Mann-Whitney U testine göre anlamlılık düzeyi (* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir)

** $p < 0,001$ istatistiksel olarak çok anlamlı kabul edilmiştir.

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

Hepler-Strand İLİS sınıflandırma sistemine göre tespit edilen İLİS'lerin gözlem ve öneri döneminde çalışmaya dahil edilen hastalardaki dağılımı Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Gözlem ve Öneri/Müdahale Döneminde Hepler-Strand'a Göre Tespit Edilen İLİS Sayıları

Hepler-Strand İLİS Sınıflandırma Sistemine göre Tespit Edilen İLİS'ler	Gözlem Dönemi, İLİS Sayısı (%)	Öneri/Müdahale Dönemi, İLİS Sayısı (%)	P değeri
Endikasyon olmayan bir durum için ilaç kullanılıyor olması	2 (2,41)	2 (2,53)	1,000
Endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması	50 (60,24)	57 (72,15)	0,377
Hastanın kullandığı ilacın dozunun çok düşük olması	8 (9,64)	3 (3,80)	0,110
Hastanın kullandığı ilacın dozunun çok yüksek olması	3 (3,61)	3 (3,80)	0,669
Hastanın ilacı reçete edilen şekilde kullanmıyor olması	9 (10,84)	1 (1,26)	0,014*
Hastanın kullandığı ilacın kendisine uygun olmaması	7 (8,43)	9 (11,40)	0,583
Hasta ilacı kullanırken yan etki gözlenmesi	0 (0)	1 (1,26)	0,317
Hastanın kullanmakta olduğu ilacın diğer ilaçlar, ilaç-dışı tıbbi ürünlerle etkileşmesi	4 (4,82)	3 (3,80)	0,696

n= İLİS sayısı , * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 11. Öneri/Müdahale Döneminde Öneri Öncesi ve Sonrası Hepler-Strand'a Göre Tespit Edilen İLİS Sayıları

Hepler-Strand İLİS Sınıflandırma Sistemine göre Tespit Edilen İLİS'ler	Öneri/Müdahale Dönemi		P değeri
	Öneri Öncesi	Öneri Sonrası	
Endikasyon olmayan bir durum için ilaç kullanılıyor olması	2 (2,53)	1 (3,45)	0,317
Endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması	57 (72,15)	26 (89,65)	<0,001**
Hastanın kullandığı ilacın dozunun çok düşük olması	3 (3,80)	1 (3,45)	0,157
Hastanın kullandığı ilacın dozunun çok yüksek olması	3 (3,80)	0 (0)	0,102
Hastanın ilacı reçete edilen şekilde kullanmıyor olması	1 (1,26)	0 (0)	0,317
Hastanın kullandığı ilacın kendisine uygun olmaması	9 (11,40)	1 (3,45)	0,005*
Hasta ilacı kullanırken yan etki gözlenmesi	1 (1,26)	0 (0)	0,317
Hastanın kullanmakta olduğu ilacın diğer ilaçlar, ilaç-dışı tıbbi ürünlerle etkileşmesi	3 (3,80)	0 (0)	0,083

n= İLİS sayısı, * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, ** $p < 0,001$ ise çok yüksek düzeyde anlamlı kabul edilmiştir.

Hepler ve Strand'ın İLİS sınıflandırma sistemine göre tespit edilen İLİS'lerin 107 tanesini (% 66,05) 'endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması' oluşturmaktadır. Bu nedenle en çok öneride bulunulan İLİS sınıfı 'endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması' dır ve bu maddenin diğerlerine göre yüksek oranda çıkmasının nedeni "Kalp yetersizliği tedavisi almakta olan hastaya diyabet durumundan bağımsız olarak SGLT-2i grubu (empagliflozin/dapagliflozin) ilaç reçetelenmemiş" olmasıdır, çünkü ülkemizde bu şekilde bir kullanım henüz geri ödeme kapsamında değildir. Hepler-Strand

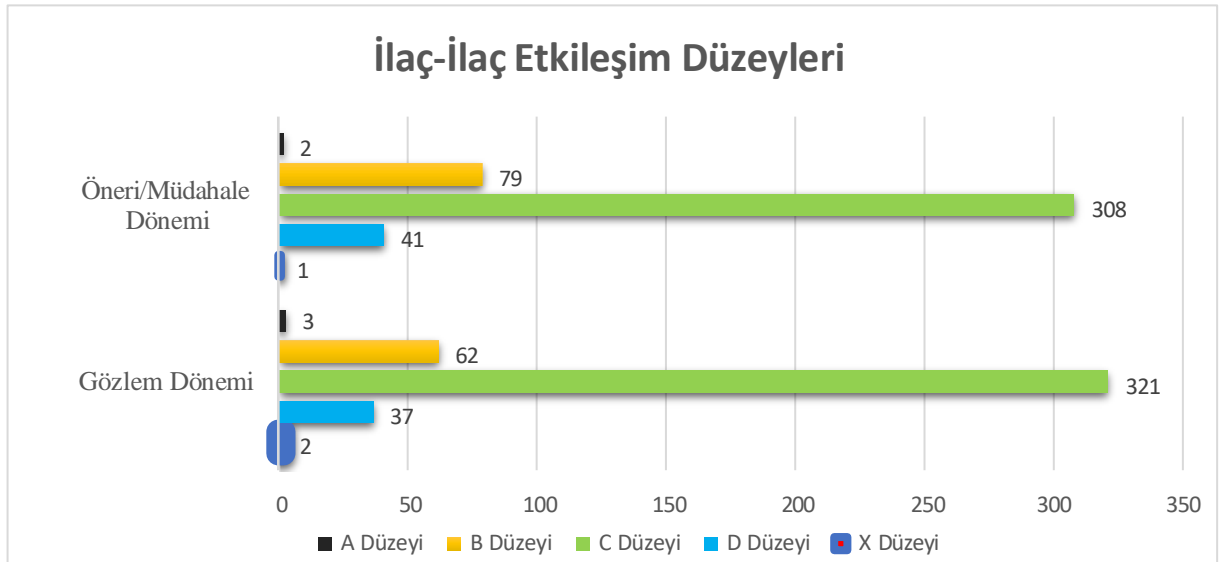
İLİS sınıflandırma sistemine göre tespit edilen İLİS örnekleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hepler-Strand Sınıflandırma Sistemine Göre Tespit Edilen İLİS Örnekleri

İlaçla İlişkili Sorun Sınıfı	Örnek
1. Gereksiz ilaç kullanımı (Hastanın kullanmakta olduğu bir veya daha çok ilaç için hastada uygun endikasyon bulunmaması)	Kalp yetersizliği hastası endikasyon oluşturan bir tıbbi durum olmamasına rağmen pantoprazol kullanmıştır.
2. Hastada endikasyon olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması	Kalp yetersizliği tedavisi almakta olan hastaya diyabet durumundan bağımsız olarak SGLT-2i grubu (empagliflozin/dapagliflozin) ilaç reçetelenmemiştir.
3. Hastanın kullanmakta olduğu ilacın dozunun çok düşük olması	Mitral kalp kapağı nedeniyle 5 mg varfarin kullanan hastanın INR düzeyi 2,04’tür. (Hedef INR değeri: 2,5-3,5)
4. Hastanın kullanmakta olduğu ilacın dozunun çok yüksek olması	eGFR’si 12 ml/dk/1,73m ² olan kronik böbrek hastasının pnömoni için intravenöz 1,5 g ampisilin-sulbaktam tedavisini 6 saatte bir 2 flakon şeklinde alması (Önerilen doz: 1,5-3 g ampisilin-sulbaktam 24 saatte 1)
5. Hastanın ilacı kendisine reçete edilen şekilde kullanmaması	Demansı olan kalp yetersizliği hastası yutma güçlüğü nedeniyle hasta enterik kaplı asetilsalisilik asiti kırarak kullanmıştır.
6. Hastanın kullanmakta olduğu ilacın kendisine uygun olmaması	Yutma güçlüğü yaşayan kalp yetersizliği hastasına demansı için donepezil tablet reçete edilmiştir. Hasta yakını ilacı ezip suyla karıştırmaktadır. (Rivastigmin transdermal yama bu hasta için daha uygun olabilir.)
7. Hasta ilacı kullanırken yan etki gözlenmesi	Tip 2 diyabeti nedeniyle sitagliptin kullanan kalp yetersizliği hastasında akut pankreatit tablosu gelişmiştir.
8. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçların diğer ilaçlar, gıda takviyeleri vb. ile etkileşmesi	Miyokard infarktüsü (MI) öyküsü olan hastanın kullandığı atorvastatin ile pnömoni tanısı için reçetelenen klaritromisin eş zamanlı kullanımı. CYP3A4 enzim inhibitörü olan klaritromisin atorvastatin düzeyini artırarak rabdomiyaliz gelişimine neden olabilir.

Hastalarda tedavi süresince gözlem döneminde 424, öneri/müdahale döneminde 432 olmak üzere toplam 856 ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Bunların 3’ü X, 78’i D, 629’u C, 141’i B ve 5’i A düzeyindedir. Dönemlere göre tespit edilen ilaç-ilaç etkileşimlerinin düzeylerine göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.

Hekimler ile konsensus sonucu klinik olarak anlamlı kabul edilen ve müdahale gerektiren ilaç etkileşimleri Tablo 13’te gösterilmiştir.



Şekil 7. Gözlem ve Öneri/Müdahale Döneminde Tespit Edilen İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Düzeylerine Göre Dağılımı

Tablo 13. Klinik Olarak Anlamlı İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç-İlaç Etkileşimi	Etkileşim Düzeyi	Etkileşimin Önemi /Güvenilirlik Derecesi	Etkileşim Mekanizması
Atorvastatin - Klaritromisin	D düzeyi	Orta/İyi	Klaritromisin, atorvastatinin serum konsantrasyonunu artırabilir.
Varfarin – Allopürinol	D düzeyi	Orta/İyi	Allopürinol, varfarinin antikoagülan etkisini artırabilir.
Tramadol – Mirtazapin	D düzeyi	Büyük/İyi	Mirtazapin, tramadolün serotonerjik etkisini artırabilir.
Azelastin – Hyosin N-butil bromür	X düzeyi	Orta/Zayıf	Azelastin, hyosin n-butil bromürün santral sinir sistemini deprese edici etkisini artırabilir.

Öneri/müdahale döneminde tespit edilen ve çözüm önerisi sunulan İLİS'lerden çözümlenemeyenler ve çözümlenememe nedenleri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Öneri Döneminde Çözümlenemeyen İLİS'ler ve Çözümlenememe Nedenleri

Çözümlenemeyen İLİS'ler	Sayısı, n (%)	İLİS'lerin Çözümlenememe Nedeni
Proton pompası inhibitörü (PPI) reçete edilecek bir durum/endikasyon olmamasına rağmen hasta ilacı kullanıyor.	1 (3,44)	Nedeni bilinmiyor.
Hasta kalp yetersizliği tedavisi için beta blokör kullanmıyor.	1 (3,44)	Hipotansiyon nedeniyle çözümlenemedi.

Tablo 14. Öneri Döneminde Çözümlemeyen İLİS'ler ve Çözümlememe Nedenleri (Devam)

Çözümlemeyen İLİS'ler	Sayısı, n (%)	İLİS'lerin Çözümlememe Nedeni
Hasta kalp yetersizliği tedavisi için ARNİ/ADEİ/ARB grubu bir ilaç kullanmıyor.	2 (6,90)	Hipotansiyon nedeniyle çözümlenemedi.
Hasta çok düşük dozda enoksaparin tedavisi alıyor.	1 (3,44)	Dual antiplatelet tedavisi ile artan kanama riski nedeniyle çözümlenemedi.
Hasta kalp yetersizliği için uygun olmayan silastazol ilacını kullanıyor.	1 (3,44)	Nedeni bilinmiyor.
Hasta kalp yetersizliği tedavisi için SGLT2i grubu bir ilaç kullanmıyor.	2 (6,90)	Hiponatremi nedeniyle çözümlenemedi.
	2 (6,90)	Hastaların kırılğan olması nedeniyle çözümlenemedi.
	19 (65,52)	KY endikasyonunda ilacın geri ödeme kapsamında olmaması nedeniyle çözümlenemedi.

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların reçetelenme oranlarının gözlem ve öneri/müdahale dönemine göre karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Reçete Edilen İlaç Gruplarının Öneri Öncesi ve Sonrası Reçetelenme Oranları (n=45)

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Reçetelenen İlaç Grupları	Öneri Dönemi		P değeri
	Öneri Öncesi, n (%)	Öneri Sonrası, n (%)	
Diüretikler	19 (42,2)	19 (42,2)	1,000
Beta blokörler	41 (91,1)	42 (93,3)	1,000
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	25 (55,6)	30 (66,7)	0,125
Anjiyotensin reseptör blokörleri	4 (8,9)	3 (6,7)	1,000
Anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü	3 (6,7)	4 (8,9)	1,000
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	16 (35,6)	26 (57,8)	0,006*
Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü	10 (22,2)	22 (48,9)	<0,001*

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

65 yaş ve üzeri 39 geriatric hastanın potansiyel uygunsuz ilaç kullanımını değerlendirmek amacıyla Beers kriterlerinden[®] yararlanılmıştır. 36'sı gözlem, 27'si öneri/müdahale döneminde olmak üzere toplam 63 Beers kriterine[®] göre potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Beers kriterlerine[®] göre potansiyel uygunsuz ilaç sayısı arasında her iki grup için anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Öneri sonrası potansiyel uygunsuz ilaç sayısında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 16). Beers kriterine[®] göre uygunsuz kullanımı olduğu tespit edilen ilaçlar Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Öneri Döneminde Potansiyel Olarak 2023 Beers Kriterlerine® Göre Uygun Olmadığı Tespit Edilen Kriterlerin Sayısı

	Öneri/Müdahale Dönemi		p değeri
	Öneri Öncesi	Öneri Sonrası	
Hasta başına uygun olmayan Beers kriteri® sayısı, medyan (ÇAA)	1 (0-1,5)	1 (0-2)	0,317
Beers kriterlerine® uygun olmayan toplam kriter sayısı	27	29	-

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

Tablo 17. Beers Kriterlerine Göre Geriatrik Kalp Yetersizliği Hastalarında Kullanımı Olası Uygunsuz İlaçlar

Beers Kriterlerine göre Kullanımı Olası Uygunsuz İlaçlar	Gözlem Dönemi (n)	Müdahale Dönemi (n)
Antidepresanlar		
<i>Mirtazapin</i>	1	0
<i>Sertralin</i>	0	1
<i>Sitalopram</i>	0	1
<i>Vortioksetin</i>	1	0
Antidiyabetikler		
<i>Dapagliflozin</i>	4	4
<i>Empagliflozin</i>	2	2
Antipsikotikler		
<i>Ketiapin</i>	2	2
Antispazmolitikler		
<i>Hyosin N-butil bromür</i>	1	1
Antitrombotikler		
<i>Rivaroksaban</i>	6	1
<i>Silastazol</i>	0	1
<i>Tikagrelor</i>	0	1
Diüretikler		
<i>Furosemid</i>	18	12
Kardiyak Glikozitler		
<i>Digoksin</i>	1	1

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalp yetersizliği hastalarının bakım sürecinde tespit edilen İLİS'lerin çözümlenmesinde ve yaşlı KY hastalarında reçetelenmesi potansiyel olarak uygun olmayan ilaçların tespitinde klinik eczacıların rolünü belirlemeyi amaçlayan tez çalışmasının bulguları literatürle tartışılmıştır.

Literatürde bu alanda daha önce yapılmış çalışmaların, hastaları kontrol ve müdahale gruplarında değerlendirerek İLİS tespitinde bulunduğu görülmektedir. Ancak kontrol ve müdahale grubu hastaları aynı dönemde değerlendirildiğinden müdahale grubunda tespit edilen İLİS'lere sunulan çözüm önerileri kontrol grubunu etkilemekte ve bu durum, sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir. Çalışmamızda bunu önlemek amacıyla KY hastaları gözlem ve öneri/müdahale dönemi olacak şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmanın ilk 3 aylık döneminde hastaların tedavi sürecinde gözlenen İLİS'ler tespit edilirken, son 3 aylık öneri/müdahale döneminde saptanan İLİS'lere yönelik sözlü ve yazılı çözüm önerileri sunulmuştur. Bu çalışmanın tasarımı gereği oluşabilecek etik kaygıyı önlemek üzere gözlem döneminde hayati önem arz eden İLİS'ler tespit edildiğinde gerekli müdahale yapılmış ve müdahalede bulunan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda KY hastalarının yaş aralığı 63-74 olarak belirtilmiştir (Patil ve ark., 2022). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması literatürle benzerdi (68,26). Ancak çalışmanın gözlem döneminde kardiyoloji servisinde yatmakta olan KY hastaları öneri/müdahale dönemindekilere göre daha yaşlı olduğundan gözlem ve öneri dönemindeki hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Polifarmasi terimi, sıklıkla günde 5 ve üzeri farklı ilacın kullanılması durumu olarak tanımlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara sahip hastalarda polifarmasi yaygın görülmektedir. KY'ne sahip hastalarda polifarmasi prevalansının %17.2 ile %99 arasında, 5 ve üzeri farklı ilaç kullanımını polifarmasi olarak kabul eden çalışmalarda prevalansın \geq %60 olduğu belirtilmektedir (Vrettos ve ark., 2017; Alvarez ve ark., 2019; Beezer ve ark., 2022). Çalışmamızda 5 ve üzeri farklı ilaç kullanımını polifarmasi olarak değerlendirilmiştir. Gözlem ve öneri/müdahale dönemindeki hastaların kullanmakta olduğu ilaç sayısında anlamlı farklılık bulunmamış (9 ve 8, $p > 0,05$) ve dahil edilen tüm hastalarda polifarmasi tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen KY hastalarına eşlik eden komorbiditelerin medyan değeri 3 (CAA 2-4)'tür. Hipertansiyon (%52,2), tip 2 diyabet (%52,2), koroner arter hastalığı (%46,7), miyokard infarktüsü (%26,7) KY hastalarına başlıca eşlik eden komorbiditeler olarak saptandı.

Türkiye'de yürütülen bir çalışmada hipertansiyon (%77,1), hiperlipidemi (%67,1) ve tip 2 diyabet (%35,7)'in KY hastalarında sık gözlenen komorbiditeler arasında olduğu tespit edilmiştir (Gök & Gülbahar, 2020). Khan ve ark. (2020)'nin yürüttüğü komorbidite prevalans çalışmasına göre KY hastalarının sahip olduğu başlıca komorbiditeler hipertansiyon (%63), hiperlipidemi (%48), iskemik kalp hastalığı (%44), diyabet (%33), kronik böbrek hastalığı (%25) ve atriyal fibrilasyon (%25)'dur. KY hastalarında en sık gözlenen komorbiditeler çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Gopineni ve ark. (2019), 150 KY hastasının 89'unda Hepler-Strand İLİS sınıflandırma sistemine göre toplam 277 İLİS belirlemiştir. Gereksiz ilaç kullanımı ve hasta için uygun olmayan ilaç seçimi en sık tespit edilen İLİS'ler arasında yer almıştır.

Ledwige ve ark. (2004)'nin çalışmasında, 91 KY hastasında 210 İLİS tespit edilmiş, klinik eczacı müdahalesi ile İLİS sayısı 83'e düşürülmüştür. Hasta başına düşen ortalama uygunsuz ilaç kullanımı, endikasyonu olan bir durum için ilaç kullanılmıyor olması, yüksek veya düşük dozda ilaç kullanımı sayısı anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$).

Harrison ve ark. (2022), hipertansiyon ve kalp yetersizliğine sahip 134 hastada tespit edilen toplam İLİS sayısını 247, hasta başına düşen İLİS sayısını ise 1,84 (SS:1,039) olarak bildirmiştir.

Niriayo ve ark. (2018)'nin KY hastalarında yürüttüğü başka bir çalışmada hasta başına düşen İLİS sayısının 2'den fazla olduğu tespit edilmiştir.

Kardiyoloji servisinde yatmakta olan kalp yetersizliği tanılı 90 hastayı değerlendiren bu çalışmada Hepler-Strand'a göre hasta başına düşen İLİS medyan değeri 2 (CAA 1-2) olmakla birlikte toplam 162 İLİS tespit edilmiştir. Gözlem ve öneri/müdahale dönemlerinde benzer sayıda İLİS saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (83;79 $p> 0,05$). Öneri/müdahale döneminde, klinik eczacılar tarafından hekimlere sunulan öneriler sonrasında İLİS sayısı anlamlı olarak azalmıştır (79; 29 $p< 0,05$). Bu sonuç, klinik eczacının İLİS'lerin çözümlenmesindeki rolünü göstermektedir.

Literatüre göre İLİS'ler en sık reçeteleme sürecinde gözlenmektedir ve bu süreçte tespit edilen İLİS'ler arasında en yaygın olanı endikasyon olan bir tıbbi durum için ilaç reçetelenmemiş olmasıdır. Çalışmamızda İLİS'ler benzer şekilde endikasyon olan bir

durum için ilaç reçetelenmemiş olması (%66,1), uygun olmayan ilaç seçimi (%9,9), düşük doz ilaç kullanımı (%6,8), ilaçların reçete edilen şekilde kullanılmaması (%6,2), ilaç etkileşimleri (%4,3), yüksek doz ilaç kullanımı (%3,7), endikasyon dışı ilaç kullanımı (%2,5) ve advers ilaç reaksiyonu (%0,6) olarak belirlenmiştir. Çalışmada saptanan İLİS'lerin temel nedeni SGLT2i reçetelenme oranlarının düşük olması olarak belirlenmiştir. Ülkemizde SGLT2i'nin KY endikasyonu için geri ödeme kapsamında olmaması bu maddenin diğer İLİS'lere göre daha yüksek oranda olmasına neden olmaktadır. Ancak klinik eczacılar ve kardiyologların konsensüsü ile İLİS'ler önemli ölçüde azalmış ve SGLT2i reçetelenme oranları önemli ölçüde artmıştır. Çalışmamız, SGLT2i reçete edilme oranını etkileyen nedenleri değerlendirmesi sebebiyle KY tedavisi ile ilgili Türkiye'de yürütülecek çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Çalışmalarda bildirilen İLİS sayısı ve en yaygın tespit edilen İLİS sınıfının çeşitlilik göstermesi, büyük olasılıkla İLİS'leri tespit etmek ve sınıflandırmak için farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Bugüne kadar yürütülen çalışmalarda kontrol ve müdahale dönemlerinde İLİS tespit edilmiş ve İLİS sayıları karşılaştırılmış olsa da klinik ortamda geçirilen süre yetersizliği nedeniyle hekimlere sunulan öneriler sonrasında İLİS kontrolü yapılamamış, sunulan önerilerin uygulanabilme oranı hesaplanamamıştır. Çalışmamızda önerilerin kabul edilme oranının yanı sıra uygulanabilme oranı da tespit edilmiştir. Öneri/müdahale döneminde sunulan önerilerin %87,3'ü kabul edilmiş, %63,3'ü uygulamaya geçirilmiştir. İlaçların geri ödeme koşulları (%65,5), hastalarda gözlenen hipotansiyon (%10,3), hiponatremi (%6,9), diğer sebepler (%6,9) ve yüksek kanama riski (%3,4) gibi hastanın kliniğine ve bireysel özelliklerine göre yapılan değerlendirmeler, uygulamaya geçirilemeyen önerilerin nedenleri arasında yer almaktadır. Harrison ve ark. (2022), İLİS'ler için sunulan önerilerin hekimler tarafından kabul edilme oranını %71,6 olarak belirlemiştir. Ancak yazılı ve sözlü önerilerin %90'ından fazlasının kabul edildiği çalışmalar da mevcuttur.

Bu sonuçlar KY hastalarının tedavi sürecinde klinik eczacıların sunduğu önerilerin hekimler tarafından yüksek oranda kabul edildiğini göstermektedir. Öneri kabul oranlarının yüksek olması, sunulan önerilerin kalite düzeyinin yüksek olduğunu ve klinik eczacıların tedavi optimizasyonunda merkezi bir role sahip olduğunu göstermektedir.

ADEi/ARB, beta-blokörler ve MRA'lar KY'nin ilk basamak tedavisini oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda ARNİ ve SGLT2i'lerin mortalite ve hastaneye yatış oranlarını azalttığına dair kanıtlar arttığı için bu ilaçlar da tedavide yer almaya başlamıştır. 'Akut ve

kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisi için 2021 ESC Kılavuzunun 2023 Odaklı Güncellemesi'ne' göre, sınıfına bakılmaksızın tüm KY hastalarına SGLT2i reçete edilmelidir. Güncel kılavuzlarda yer alan SGLT2i'lerin klinikte reçete edilebilme durumuna bilğimiz dahilinde daha önceki çalışmalarda değinilmemiştir.

Çalışmanın ikincil çıktısı, KY hastalarında SGLT2i reçetelenme oranlarının tespit edilmesi ve bu oranda artış sağlanmasıydı. Öneri/müdahale döneminde sunulan öneriler doğrultusunda MRA (%35,6'dan %57,8'e, $p < 0,05$) ve SGLT2i (%22,2'den %48,9'a, $p < 0,001$) reçetelenme oranları anlamlı olarak artış göstermiştir. Ancak sunulan önerilere rağmen önemli oranda hastaya SGLT2i reçetelenememiştir. Bunun çalışmamızda belirlenen başlıca sebebi SGLT2i'lerin ülkemizde KY endikasyonunda geri ödeme kapsamında olmamasıdır (%82,6). Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da ilaç etkileşimleri incelenmiştir. Ancak tespit edilen etkileşimler her zaman müdahale gerektirmemekte ve klinik olarak anlamlı olmamaktadır. İlaç etkileşimlerinin İLİS olarak değerlendirilmesinde bu durumun da dikkate alınması gerekmektedir. Literatürdeki çalışmalarda ilaç-ilaç etkileşimleri etkileşim düzeyi ve klinik anlamlılığında bağımsız olarak İLİS şeklinde değerlendirilmektedir. Çalışma sırasında ilaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp® etkileşim motoru ile değerlendirilmiştir. Gözlem ve öneri/müdahale dönemlerinde tespit edilen toplam etkileşim sayısı benzerdir. Ancak önemli bir kısmını C ve B düzeyi etkileşimler oluşturmakla birlikte bazı X ve D düzeyi etkileşimler de klinik olarak anlamlılık ifade etmemektedir. Bu nedenle klinik anlamlılığı olan sadece 7 ilaç- ilaç etkileşimi İLİS olarak değerlendirilmiştir.

Roblek ve ark. (2015), çalışmaya dahil ettikleri 51 hastada klinik olarak anlamlı kabul edilen toplam 86 ilaç-ilaç etkileşimi tespit etmiştir. Kontrol ve müdahale grupları arasında ilaç-ilaç etkileşimi sayısı anlamlı farklılık göstermemiştir. Müdahale grubunda, kontrol grubuna kıyasla klinik olarak anlamlı olduğu tespit edilen ilaç-ilaç etkileşimi sayısı klinik eczacı önerileri ile anlamlı olarak azalmıştır (46'dan 10'a $p < 0,05$). Ancak tespit edilen etkileşimler düzeylerine göre sınıflandırılmamış olup serum elektrolit düzeylerinde değışikliğe sebep olabilecek izlem gerektiren etkileşimler de klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

KY insidansı yaşlanma ile birlikte artmaktadır. KY hastalarının %80'inden fazlası 65 yaş ve üzerindedir. Bu sebeple, geriatric KY hastalarında prognozu ve tedaviye uyumu iyileştirmek için potansiyel olarak uygunsuz ilaç (PIM) kullanımını en aza indirmek amaçlanmaktadır (Ahmed, 2009). Alshammori ve ark. (2022), hastanede yatan yaşlı hastaların ilaç incelemesinde açık kriterlerin rolünü inceleyen sistematik bir derlemede

Beers® ve STOPP/START® kriterlerinin en yaygın kullanılan açık kriterler olduğunu göstermiştir.

Zhu ve ark. (2024), yaşlı bireylerde potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanımını 2019 Beers ve STOPP/START kriterleri ile değerlendirerek PIM prevalansının karşılaştırılmasını amaçlamıştır. 2019 Beers ve STOPP/START kriterleri ile yapılan değerlendirmede PIM prevalansı sırasıyla %66,3, %26,5 ve %64,1 olarak belirlenmiştir.

Portekiz'de yürütülen bir çalışmada yaşlı bireylerde potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanım prevalansı STOPP kriterleri ile %85,5, START kriterleri ile %57,7 ve 2015 Beers kriterleri ile %56,6 olarak tespit edilmiştir (Monteiro ve ark., 2020). Bu çalışma verilerinden anlaşılabilceği üzere potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanımının belirlenmesinde yararlanılan kriterler arasında net bir ayırım yapılamamaktadır.

Beers kriterleri® yaşlı bireylerde olası uygunsuz ilaç kullanımını (PIM) belirli hastalık veya tıbbi duruma sahip bireylerde dikkatli kullanılması gereken ilaçlar, potansiyel olarak uygun olmayan ilaç-ilaç etkileşimleri, böbrek fonksiyonuna göre doz ayarı gereken ilaçlar olarak değerlendirmektedir. Ayrıca PIM ile ilgili önerilerde bulunarak bu önerilerin gücü ve kanıt düzeyi ile ilgili bilgi sunmaktadır.

STOPP/START® ve TIME to START - TIME to STOPP® kriterleri, yaşlı bireyler için potansiyel olarak uygun olmayan ve kullanımının durdurulması önerilen ilaçlar ile potansiyel olarak yararlı ve başlatılması önerilen ilaçları değerlendirmektedir. Ancak önerilerin kanıt düzeyleri ve dikkatli kullanım gerektiren ilaçlar ve potansiyel olarak uygun olmayan ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgi verilmemektedir.

En son yayınlanan START/STOPP® kriterlerinin üçüncü versiyonu önceki versiyonlarına göre ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimini içeren daha fazla sayıda kritere sahiptir. Ancak rutin ilaç incelemesinde uygulama zorluğuna sahiptir.

Bu çalışmada yaşlı KY hastaları 2023 Beers kriterleri® ile değerlendirildi. 60 hastanın %65'inde en az bir PIM saptandı. Potansiyel olarak uygunsuz olduğu tespit edilen ilaçların başında furosemid ve SGLT2i'ler gelmektedir. Geriatrik hastalarda bu ilaçların kullanımı Beers kriterlerine® göre potansiyel olarak uygun olmasa da kalp yetersizliği tedavisinde önem arz etmektedir. Furosemid hiponatremi, SGLT2i kullanımı da öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli kullanım gerektirmektedir. Gözlem ve öneri/müdahale döneminde tespit edilen PIM sayısı benzerlik göstermektedir ($p>0,05$). Furosemid ve SGLT2i kullanımı sırasında hastaların laboratuvar parametreleri izlenmiştir. İlaç kullanımına müdahale edilmesi gereken bir durum bulunmaması ve

öneri/müdahale döneminde sunulan öneriler sonucunda SGLT2i reçetelenme oranlarındaki artış sebebiyle Beers kriterlerine® göre PIM sayısında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Mekdad ve ark. (2019)'nın çalışmasında geriatrik kardiyoloji kliniğine başvuran hastaların %19'unda PIM tespit edilmiştir. İrlanda'da yürütülen çalışmaya göre ayaktan tedavi alan yaşlı KY hastalarının %58'i en az bir potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanmaktadır (Bermingham ve ark., 2014). Zahwe ve ark (2020), hastaların %80' inde en az bir olmak üzere hasta başına ortalama $1,6\pm 1,3$ PIM olduğunu göstermiştir. Reçetelenen ilaçlardan Beers kriterlerine göre potansiyel olarak uygunsuz kabul edilenler sıklıkla diüretikler ve proton pompası inhibitörleridir. Sadece geriatrik KY hastaları ile yürütülen Jaber ve ark. (2022)'nin çalışmasında, PIM prevalansının %61,1 olduğu ve PIM'e neden olan ilaçların başında proton pompası inhibitörleri (PPI) ve amiodaronun geldiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda ve literatürde bildirilen PIM oranının yüksek olmasının nedeni, kaçınılması önerilen ilaç gruplarının yanı sıra dikkatli kullanım gerektirenlerin de uygunsuz ilaç kullanımı olarak değerlendirilmesidir (Zahwe ve ark., 2020).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan biri, çalışmanın tek merkezli ve küçük bir örnekleme gerçekleştirilmiş olmasıdır. KY hastalarında saptanan İLİS'ler Hepler-Strand'a göre sınıflandırılmıştır. Ancak Hepler-Strand sınıflandırma sistemi, ilişkilerin nedenlerini ve ilişki durumunu sistematik olarak değerlendirmemektedir. Kardiyoloji servisinde yatış süresince hastalarda saptanan İLİS'lere yönelik sunulan öneriler ile sağlanan tedavi optimizasyonunun hastaların yaşam kalitesi ve tedavi sürecine etkileri değerlendirilmemiştir. Klinik eczacılar tarafından KY hastalarına sunulan ilaç inceleme hizmetinin klinik ve ekonomik sonuçlar üzerine etkisi gelecek çalışmalarda belirlenmelidir. Geriatrik KY hastalarında potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirilmesi için Beers kriterleri® kullanılmıştır. Ancak çalışmada, Beers kriterlerine® göre dikkatli kullanılması gereken ilaçlar da uygunsuz olarak değerlendirilmiştir. Örneğin, tüm KY hastalarında sınıf 1a olarak kabul edilen ve reçetelenmesi gereken SGLT2i grubu ilaçlar, geriatrik hastalarda öglisemik ketoasidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılması gereken ilaçlar arasında olası uygunsuz ilaç olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda İLİS'lerin iki klinik eczacı ve iki kardiyoloğun konsensüsü ile belirlenmesi ve çözüm önerilerinin sunulması çalışmanın güçlü yönleri arasındadır. Öneri/müdahale döneminde saptanan İLİS'lere sunulan çözüm önerileri sonrasında çözüm önerilerinin

uygulamaya geçme oranları hesaplanmış ve uygulamaya geemeyenlerin nedenleri tespit edilmiştir. KY sınıfına bakılmaksızın tüm kalp yetersizliği hastalarına reçete edilmesi gereken SGLT2i grubu ilaçların reçete edilme oranlarının daha önceki çalışmalarda değerlendirilmediği bilinmektedir. Güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda bir klinik eczacı tarafından SGLT2i reçetelenme oranlarını değerlendiren bilgimiz dahilindeki ilk çalışmadır. Bu da çalışmamızın diğer bir güçlü yanını yansıtmaktadır.

Çalışmamız, eczacıların ilaç inceleme hizmeti sağlayarak KY hastalarının tedavi sürecinde gözlenebilen İLİS'lerin saptanmasında ve çözümlemesinde önemli görev üstlendiğini göstermektedir. Klinik eczacılar, KY hastalarında yaygın görülen böbrek hastalığı sebebiyle klinik tablo ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde, ilaç uyumunun takibinde, farmakolojik ve non- farmakolojik tedavi yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Hasta bakım merkezlerinde (ayaktan, yoğun) yer alarak klinik sonuçları iyileştirecek kanıta dayalı tedavinin ve hasta bakımının sürdürülmesi ve tedavi takibi kardiyoloji eczacılarının temel görevleri arasındadır. Kardiyoloji kliniğinde sunulan klinik eczacılık hizmetleri diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de kardiyoloji eczacılığı uygulamalarına katkı sunacaktır.

8. KAYNAKLAR

- Ahmed, A., Aronow, W. S., & Fleg, J. L. (2006). Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *American Heart Journal*, 151(2), 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.066>
- Ahmed, A., Rich, M. W., Love, T. E., Lloyd-Jones, D. M., Aban, I. B., Colucci, W. S., Adams, K. F., & Gheorghiade, M. (2006). Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal*, 27(2), 178–186. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi687>
- Ahmed A. (2009). DEFEAT - Heart Failure: a guide to management of geriatric heart failure by generalist physicians. *Minerva Medica*, 100(1), 39–50.
- Alshammari, W. F., Alenazi, E. M., Alotaibi, A. M., Al-Wahishi, A. A. I., & Alshehri, A. M. (2022). Nursing Interventions in Long-term Heart Failure Management. *Advance in Clinical and Experimental Medicine*, 9(4).
- Alvarez, P. A., Truong, C. N., Briasoulis, A., & Ganduglia-Cazaban, C. (2019). Prescription of Potentially Harmful Drugs in Young Adults With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, 123(9), 1458–1463. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.052>
- Ambrosy, A. P., Butler, J., Ahmed, A., Vaduganathan, M., van Veldhuisen, D. J., Colucci, W. S., & Gheorghiade, M. (2014). The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *Journal of The American College of Cardiology*, 63(18), 1823–1832. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.051>
- American College of Clinical Pharmacy. (2008). The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*, 28(6), 816–817. <https://doi.org/10.1592/phco.28.6.816>
- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H. P., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., Ponikowski, P., ... EMPEROR-Preserved Trial Investigators (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, 385(16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., Wehrens, X. H., & Deswal, A. (2012). Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(11), 998–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>
- Bahat, G., İlhan, B., Erdoğan, T., Halil, M., Savaş, S., Ülger, Z., Hanağası H. A., İzgi B., Kadioğlu A., Karan A., Kulaksızoğlu I. B., Mert A., Öztürk S., Satman İ., Sever M. Ş., Tükek T., Üresin Y., Yalçın Ö., Yeşilot N., Karan M. A., & Karan, M. A. (2021). Presenting Turkish Inappropriate Medication use in the elderly (TIME)

- criteria set in Turkish. *European Journal of Geriatrics and Gerontology* (Online).
- Beezer, J., Al Hatrushi, M., Husband, A., Kurdi, A., & Forsyth, P. (2022). Polypharmacy definition and prevalence in heart failure: a systematic review. *Heart Failure Reviews*, 27(2), 465–492. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10135-4>.
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- Bermingham, M., Ryder, M., Travers, B., Edwards, N., Lalor, L., Kelly, D., Gallagher, J., O'Hanlon, R., McDonald, K., & Ledwidge, M. (2014). The St Vincent's potentially inappropriate medicines study: development of a disease-specific consensus list and its evaluation in ambulatory heart failure care. *European Journal of Heart Failure*, 16(8), 915–922. <https://doi.org/10.1002/ejhf.132>
- Bibbins-Domingo, K., Lin, F., Vittinghoff, E., Barrett-Connor, E., Hulley, S. B., Grady, D., & Shlipak, M. G. (2004). Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*, 110(11), 1424-1430. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000141726.01302.83>
- Bobb, A., Gleason, K., Husch, M., Feinglass, J., Yarnold, P. R., & Noskin, G. A. (2004). The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Archives of Internal Medicine*, 164(7), 785-792. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.785>
- Bonow, R. O., Mann, D. L., Zipes, D. P., & Libby, P. (2011). Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine. *Elsevier Health Sciences*.
- Borer, J. S., Böhm, M., Ford, I., Komajda, M., Tavazzi, L., Sendon, J. L., ... & Shift Investigators. (2012). Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart Journal*, 33(22), 2813-2820. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs259>
- Brophy, J. M., Joseph, L., & Rouleau, J. L. (2001). β -Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 134(7), 550-560. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008>
- Butler, J., Anstrom, K. J., Felker, G. M., Givertz, M. M., Kalogeropoulos, A. P., Konstam, M. A., Mann, D. L., Margulies, K. B., McNulty, S. E., Mentz, R. J., Redfield, M. M., Tang, W. H. W., Whellan, D. J., Shah, M., Desvigne-Nickens, P., Hernandez, A. F., Braunwald, E., & National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network (2017). Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA- HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, 2(9), 950–958. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015). American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227–2246. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>

- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of The American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Caraballo, C., Desai, N. R., Mulder, H., Alhanti, B., Wilson, F. P., Fiuzat, M., Felker, G. M., Piña, I. L., O'Connor, C. M., Lindenfeld, J., Januzzi, J. L., Cohen, L. S., & Ahmad, T. (2019). Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of The American Heart Association*, 8(23), e014240. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>
- Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., Cohn, J. N., & Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. (1999). Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *Journal of Cardiac Failure*, 5(3), 178-187. [https://doi.org/10.1016/s1071-9164\(99\)90001-5](https://doi.org/10.1016/s1071-9164(99)90001-5)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, August). *Heart Disease*.
- Chaggar, P. S., Malkin, C. J., Shaw, S. M., Williams, S. G., & Channer, K. S. (2009). Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovascular Therapeutics*, 27(3), 187-193. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00094.x>
- Chen, W. C., Tran, K. D., & Maisel, A. S. (2010). Biomarkers in heart failure. *Heart*, 96(4), 314-320. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.151639>
- Cheng, J. W. (2018). Current perspectives on the role of the pharmacist in heart failure management. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 1-11. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S137882>
- Christensen, M., & Lundh, A. (2016). Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD008986. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008986.pub3>
- Christiansen, M. N., Køber, L., Weeke, P., Vasan, R. S., Jeppesen, J. L., Smith, J. G., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., & Andersson, C. (2017). Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*, 135(13), 1214–1223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941>
- Cincin, A., Abul, Y., Ozben, B., Tanrikulu, A., Topaloglu, N., OZgul, G., Karakurt, S., & Oktay, A. (2013). Pleural fluid amino-terminal brain natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Respiratory Care*, 58(2), 313–319. <https://doi.org/10.4187/respcare.01818>
- Cire, B. (2016). World's older population grows dramatically. National Institute on Aging. Cleland, J. G. F., Bunting, K. V., Flather, M. D., Altman, D. G., Holmes, J., Coats, A. J. S., Manzano, L., McMurray, J. J. V., Ruschitzka, F., van Veldhuisen, D. J., von Lueder, T. G., Böhm, M., Andersson, B., Kjekshus, J., Packer, M., Rigby, A. S., Rosano, G., Wedel, H., Hjalmarson, Å., Wikstrand, J., ... Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group (2018). Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European Heart Journal*, 39(1), 26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
- Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Dunkman, W. B., Jacobs, W., Francis, G. S., & Flohr, K. H. (1986). Effect of

- vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *The New England Journal of Medicine*, 314(24), 1547–1552.
- Conrad, N., Judge, A., Tran, J., Mohseni, H., Hedgecott, D., Crespillo, A. P., Allison, M., Hemingway, H., Cleland, J. G., McMurray, J. J. V., & Rahimi, K. (2018). Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet (London, England)*, 391(10120), 572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
- Copur, S., Yildiz, A., Basile, C., Tuttle, K. R., & Kanbay, M. (2023). Is there any robust evidence showing that SGLT2 inhibitor use predisposes to acute kidney injury?. *Journal of Nephrology*, 36(1), 31-43. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01422-w>
- Crespo-Leiro, M. G., Metra, M., Lund, L. H., Milicic, D., Costanzo, M. R., Filippatos, G., ... & Ruschitzka, F. (2018). Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 20(11), 1505-1535. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>
- Segovia Cubero, J., Alonso-Pulpón Rivera, L., Pereira Moral, R., & Silva Melchor, L. (2004). Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca [Heart failure: etiology and approach to diagnosis]. *Revista Espanola de Cardiologia*, 57(3), 250–259.
- Curry, C. W., Nelson, G. S., Wyman, B. T., Declerck, J., Talbot, M., Berger, R. D., McVeigh, E. R., & Kass, D. A. (2000). Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*, 101(1), E2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.e2>
- Değertekin, M., Erol, C., Ergene, O., Tokgözoğlu, L., Aksoy, M., Erol, M. K., Eren, M., Sahin, M., Eroğlu, E., Mutlu, B., & Kozan, O. (2012). Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 40(4), 298–308. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.65031>
- Dempsey, J. T., Matta, L. S., Carter, D. M., Stevens, C. A., Stevenson, L. W., Desai, A. S., & Cheng, J. W. (2017). Assessment of drug therapy-related issues in an outpatient heart failure population and the potential impact of pharmacist-driven intervention. *Journal of Pharmacy Practice*, 30(3), 318-323. <https://doi.org/10.1177/0897190016641491>
- De Smet, P. A., Denneboom, W., Kramers, C., & Grol, R. (2007). A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs & Aging*, 24(9), 733–760. <https://doi.org/10.2165/00002512-200724090-00003>
- Desai, A. S., Solomon, S. D., Shah, A. M., Claggett, B. L., Fang, J. C., Izzo, J., McCague, K., Abbas, C. A., Rocha, R., Mitchell, G. F., & EVALUATE-HF Investigators (2019). Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(11), 1077– 1084. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
- Dunn, S. P., Birtcher, K. K., Beavers, C. J., Baker, W. L., Brouse, S. D., Page, R. L., 2nd, Bittner, V., & Walsh, M. N. (2015). The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of*

- DURAL, İ. E., & DOGAN, N. (2023). Trends In Burden Of Heart Failure Mortality In Turkey, 2009-2019. *Eskisehir Medical Journal*, 4(1), 11-16.
- Dobre, D., Borer, J. S., Fox, K., Swedberg, K., Adams, K. F., Cleland, J. G., Cohen-Solal, A., Gheorghide, M., Gueyffier, F., O'Connor, C. M., Fiuzat, M., Patak, A., Piña, I. L., Rosano, G., Sabbah, H. N., Tavazzi, L., & Zannad, F. (2014). Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *European Journal of Heart Failure*, 16(1), 76–85. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft129>
- Dong, B., Lv, R., Wang, J., Che, L., Wang, Z., Huai, Z., Wang, Y., & Xu, L. (2022). The Extraglycemic Effect of SGLT-2is on Mineral and Bone Metabolism and Bone Fracture. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 918350. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.918350>
- Dosh, S. A. (2004). Diagnosis of heart failure in adults. *American Family Physician*, 70(11), 2145-2152.
- Eggink, R. N., Lenderink, A. W., Widdershoven, J. W., & van den Bemt, P. M. (2010). The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharmacy World & Science: PWS*, 32(6), 759–766. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9433-6>
- Fialová, D., & Onder, G. (2009). Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(6), 641-645. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03419.x>
- Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J., Van Veldhuisen, D. J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S. D., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., & SENIORS Investigators (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*, 26(3), 215–225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
- Fonarow, G. C., Yancy, C. W., Heywood, J. T., & ADHERE Scientific Advisory Committee. (2005). Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. *Archives of Internal Medicine*, 165(13), 1469-1477. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1469>
- Foody, J. M., Farrell, M. H., & Krumholz, H. M. (2002). β -Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA*, 287(7), 883-889. <https://doi.org/10.1001/jama.287.7.883>
- Fu, A. Z., Jiang, J. Z., Reeves, J. H., Fincham, J. E., Liu, G. G., & Perri III, M. (2007). Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Medical Care*, 472-476. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000254571.05722.34>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O Mahony, D. (2008). STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(2), 72. <https://doi.org/10.5414/cpp46072>
- Garg, R., Yusuf, S., Bussmann, W. D., Sleight, P., Uprichard, A., Massie, B., & Cicchetti, V. (1995). Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*, 273(18), 1450-1456.
- Gattis, W. A., O'Connor, C. M., Gallup, D. S., Hasselblad, V., Gheorghade, M., & IMPACT- HF Investigators and Coordinators. (2004). Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(9), 1534-1541. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.040>
- Gerber, Y., Weston, S. A., Redfield, M. M., Chamberlain, A. M., Manemann, S. M., Jiang, R., Killian, J. M., & Roger, V. L. (2015). A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*, 175(6), 996–1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
- Gheorghade, M., & Ferguson, D. (1991). Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure?. *Circulation*, 84(5), 2181-2186. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.5.2181>
- Gheorghade, M., & Bonow, R. O. (1998). Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*, 97(3), 282-289. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.3.282>
- Gheorghade, M., Patel, K., Filippatos, G., Anker, S. D., Van Veldhuisen, D. J., Cleland, J. G., ... & Ahmed, A. (2013). Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre- specified subgroup analysis of the DIG trial. *European Journal of Heart Failure*, 15(5), 551-559. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft010>
- Gleason, K. M., Groszek, J. M., Sullivan, C., Rooney, D., Barnard, C., & Noskin, G. A. (2004). Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 61(16), 1689- 1695. <https://doi.org/10.1093/ajhp/61.16.1689>
- Goldman, L. B. E. A., Hashimoto, B., Cook, E. F., & Loscalzo, A. (1981). Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 64(6), 1227-1234. <https://doi.org/10.1161/01.cir.64.6.1227>
- Gopineni, D., Manohar Reddy, Y. V., Reddy Mahesh, N., Rajesh, A., & Kumar, K. (2019). Heralding the drug related problems by using hepler-strand classification in a tertiary care teaching hospital. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 7(5), 146-150.
- Gök Metin, Z., & Gülbahar, M. (2020). Kalp Yetersizliği Semptom Durumu Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*, 7(2).
- Gu, J., Noe, A., Chandra, P., Al-Fayoumi, S., Ligueros-Saylan, M., Sarangapani, R., Maahs, S., Ksander, G., Rigel, D. F., Jeng, A. Y., Lin, T. H., Zheng, W., & Dole, W. P. (2010). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting

- angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *Journal of Clinical Pharmacology*, 50(4), 401–414. <https://doi.org/10.1177/0091270009343932>
- Guaraldo, L., Cano, F. G., Damasceno, G. S., & Rozenfeld, S. (2011). Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatrics*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-79>
- Halliday, B. P., Wassall, R., Lota, A. S., Khalique, Z., Gregson, J., Newsome, S., Jackson, R., Rahneva, T., Wage, R., Smith, G., Venneri, L., Tayal, U., Auger, D., Midwinter, W., Whiffin, N., Rajani, R., Dungu, J. N., Pantazis, A., Cook, S. A., Ware, J. S., ... Prasad, S. K. (2019). Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet (London, England)*, 393(10166), 61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
- Harrison, M. A., Marfo, A. F., Buabeng, K. O., Nkansah, F. A., Boateng, D. P., & Ankrah, D.N. (2022). Drug-related problems among hospitalized hypertensive and heart failure patients and physician acceptance of pharmacists' interventions at a teaching hospital in Ghana. *Health Science Reports*, 5(5). <https://doi.org/10.1002/hsr2.786>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., Milano, C. A., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
- Hepler, C. D., & Strand, L. M. (1990). Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47(3), 533-543.
- Horton, J. L., Davidson, M. T., Kurishima, C., Vega, R. B., Powers, J. C., Matsuura, T. R., Petucci, C., Lewandowski, E. D., Crawford, P. A., Muoio, D. M., Recchia, F. A., & Kelly, D. P. (2019). The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*, 4(4), e124079. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124079>
- Hsu, W. T., Shen, L. J., & Lee, C. M. (2016). Drug-related problems vary with medication category and treatment duration in Taiwanese heart failure outpatients receiving case management. *Journal of The Formosan Medical Association*, 115(5), 335-342. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.11.014>
- Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Jessup, M., Konstam, M. A., Mancini, D. M., Michl, K., Oates, J. A., Rahko, P. S., Silver, M.A., Stevenson, L. W., Yancy, C. W., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr, Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., ... Heart Rhythm Society (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis 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 (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 112(12), e154– e235. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586>

- Isaza, N., Calvachi, P., Raber, I., Liu, C. L., Bellows, B. K., Hernandez, I., Shen, C., Gavin, M. C., Garan, A. R., & Kazi, D. S. (2021). Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Network Open*, 4(7), e2114501. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14501>
- Jaber, D., Vargas, F., Nguyen, L., Ringel, J., Zarzuela, K., Musse, M., Kwak, M.J., Levitan, E.B., Maurer, M.S., Lachs, M.S., Safford, M.S., Goyal, P. (2022). Prescriptions for potentially inappropriate medications from the beers criteria among older adults hospitalized for heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 28(6), 906-91. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.11.014>
- Jain, A., Mills, P., Nunn, L. M., Butler, J., Luddington, L., Ross, V., Cliffe, P., Ranjadayalan, K., & Timmis, A. D. (2005). Success of a multidisciplinary heart failure clinic for initiation and up-titration of key therapeutic agents. *European Journal of Heart Failure*, 7(3), 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.09.009>
- Jefferson, K., Ahmed, M., Choleva, M., Mak, S., Allard, J. P., Newton, G. E., & Arcand, J. (2015). Effect of a Sodium-Restricted Diet on Intake of Other Nutrients in Heart Failure: Implications for Research and Clinical Practice. *Journal of Cardiac Failure*, 21(12), 959–962. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.10.002>
- Jessup, M., Abraham, W. T., Casey, D. E., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Konstam, M. A., Mancini, D. M., Rahko, P. S., Silver, M. A., Stevenson, L. W., & Yancy, C. W. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14), 1977–2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064>
- Kara, E., Okuyan, B., Demirkan, K., & Sancar, M. (2021). Türkiye'de Klinik Eczacılık Hizmetlerinin Yerleştirilmesi ve Geliştirilmesi Aşamasında Cevap Bekleyen Bir Soru: Klinik Eczacı Kimdir? *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 10(1), 109-118.
- Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365-371. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>
- Khan, M. S., Samman Tahhan, A., Vaduganathan, M., Greene, S. J., Alrohaibani, A., Anker, S. D., Vardeny, O., Fonarow, G. C., & Butler, J. (2020). Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *European Journal of Heart Failure*, 22(6), 1032–1042. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1818>
- Khazanie, P., Liang, L., Curtis, L. H., Butler, J., Eapen, Z. J., Heidenreich, P. A., Bhatt, D. L., Peterson, E. D., Yancy, C. W., Fonarow, G. C., & Hernandez, A. F. (2016). Clinical Effectiveness of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Get With The Guidelines- Heart Failure Registry. *Circulation. Heart Failure*, 9(2), e002444. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.00244>
- Kido, K., Fang, W., Broschious, R., Colvin, B. M., Kamal, K. M., Bianco, C., Caccamo, M., Felpel, K., & Sokos, G. (2023). Evaluation of a pharmacist-provider collaborative clinic for treatment of iron deficiency in patients with heart failure. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 80(19), 1326–1335.

<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad149>

- Køber, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J. J., Gøtzsche, O., Lévy, S., Crijns, H., Amlie, J., Carlsen, J., & Dronedarone Study Group (2008). Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 358(25), 2678–2687. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800456>
- Kotecha, D., Holmes, J., Krum, H., Altman, D. G., Manzano, L., Cleland, J. G., Lip, G. Y., Coats, A. J., Andersson, B., Kirchhof, P., von Lueder, T. G., Wedel, H., Rosano, G., Shibata, M. C., Rigby, A., Flather, M. D., & Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group (2014). Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* (London, England), 384(9961), 2235–2243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61373-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61373-8)
- Kim, H. N., & Januzzi Jr, J. L. (2011). Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 123(18), 2015-2019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500>
- King, M., Kingery, J., & Casey, B. (2012). Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*, 85(12), 1161-1168.
- Klabunde, R. (2011). Cardiovascular physiology concepts. Lippincott Williams & Wilkins.
- Law, M. R., Morris, J. K., & Wald, N. J. (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 338, b1665. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
- Lee, D. S., Tu, J. V., Juurlink, D. N., Alter, D. A., Ko, D. T., Austin, P. C., Chong, A., Stukel, T. A., Levy, D., & Laupacis, A. (2005). Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*, 294(10), 1240–1247. <https://doi.org/10.1001/jama.294.10.1240>
- Lee, C. S., & Tkacs, N. C. (2008). Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Advanced Critical Care*, 19(4), 364-385. <https://doi.org/10.1097/01.AACN.0000340718.93742.c4>
- Lilly, L. S. (2012). Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lin, X., & Fang, L. (2020). Pharmaceutical treatment for heart failure. *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery*, 269-295.
- Lloyd-Jones, D. M., Larson, M. G., Leip, E. P., Beiser, A., D'Agostino, R. B., Kannel, W. B., Murabito, J. M., Vasan, R. S., Benjamin, E. J., Levy, D., & Framingham Heart Study (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106(24), 3068–3072. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f>
- Loehr, L. R., Rosamond, W. D., Chang, P. P., Folsom, A. R., & Chambless, L. E. (2008). Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *The American Journal of Cardiology*, 101(7), 1016-1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.061>
- Lohse, M. J., Engelhardt, S., & Eschenhagen, T. (2003). What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? *Circulation Research*, 93(10), 896-906. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA>

- Lopes, R. D., Rordorf, R., De Ferrari, G. M., Leonardi, S., Thomas, L., Wojdyla, D. M., & ARISTOTLE Committees and Investigators. (2018). Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(10), 1063- 1074. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.060>
- Maestre, A., Gil, V., Gallego, J., Aznar, J., Mora, A., & Martín-Hidalgo, A. (2009). Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross- sectional study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 15(1), 55-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2008.00954.x>
- Madsen, B. K., Hansen, J. F., Stokholm, K. H., Brøns, J., Husum, D., & Mortensen, L. S. (1994). Chronic congestive heart failure: description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *European Heart Journal*, 15(3), 303-310. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060495>
- Maisel, A. S., McCord, J., Nowak, R. M., Hollander, J. E., Wu, A. H., Duc, P., Omland, T., Storrow, A. B., Krishnaswamy, P., Abraham, W. T., Clopton, P., Steg, G., Aumont, M. C., Westheim, A., Knudsen, C. W., Perez, A., Kamin, R., Kazanegra, R., Herrmann, H. C., McCullough, P. A., ... Breathing Not Properly Multinational Study Investigators (2003). Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(11), 2010– 2017. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00405-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00405-4)
- Maisel, A., Mueller, C., Adams, K., Jr, Anker, S. D., Aspromonte, N., Cleland, J. G., Cohen- Solal, A., Dahlstrom, U., DeMaria, A., Di Somma, S., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Jourdain, P., Komajda, M., Liu, P. P., McDonagh, T., McDonald, K., Mebazaa, A., Nieminen, M. S., Peacock, W. F., ... Braunwald, E. (2008). State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, 10(9), 824–839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
- Malik, A., Masson, R., Singh, S., Wu, W. C., Packer, M., Pitt, B., Waagstein, F., Morgan, C. J., Allman, R. M., Fonarow, G. C., & Ahmed, A. (2019). Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(5), 617–627. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.064>
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... & Skibelund, A. K. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehad195.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G. Y., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A.,

- Rønnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., ... ESC Committee for Practice Guidelines (2012). 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. *European Heart Journal*, 33(14), 1787–1847. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
- McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., & PARADIGM-HF Committees and Investigators (2013). Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *European Journal of Heart Failure*, 15(9), 1062–1073. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft052>
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Mebazaa, A., Yilmaz, M. B., Levy, P., Ponikowski, P., Peacock, W. F., Laribi, S., Ristic, A. D., Lambrinou, E., Masip, J., Riley, J. P., McDonagh, T., Mueller, C., deFilippi, C., Harjola, V. P., Thiele, H., Piepoli, M. F., Metra, M., Maggioni, A., McMurray, J. J., Dickstein, K., ... Filippatos, G. (2015). Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *European Heart Journal*, 36(30), 1958–1966. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066>
- Mekdad, S. S., & Alsayed, A. A. (2019). Quality Improvement Project to Reduce Drug-Related Problems (DRPs) and Potentially Inappropriate Medications (PIMs) in Geriatrics Cardiac Clinic in Saudi Arabia. *Canadian Geriatrics Journal: CGJ*, 22(2), 49–54. <https://doi.org/10.5770/cgj.22.338>
- Michael Felker G. (2010). Diuretic management in heart failure. *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)*, 16 Suppl 1, S68–S72. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x>
- Milfred-Laforest, S. K., Chow, S. L., Didomenico, R. J., Dracup, K., Ensor, C. R., Gattis-Stough, W., Heywood, J. T., Lindenfeld, J., Page, R. L., 2nd, Patterson, J. H., Vardeny, O., & Massie, B. M. (2013). Clinical pharmacy services in heart failure: an opinion paper from the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *Journal of Cardiac Failure*, 19(5), 354–369. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.02.002>
- Mohrman, D., & Heller, L. J. (2006). Cardiovascular physiology. McGraw-Hill Medical.
- Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M. Â., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. *Patient*

- Morgan, S. G., Hunt, J., Rioux, J., Proulx, J., Weymann, D., & Tannenbaum, C. (2016). Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults: a cross-sectional study. *CMAJ Open*, 4(2), E346–E351. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20150131>
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137–1146.
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondy, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Ni, H., & Xu, J. (2015). Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief*, (231), 1–8.
- O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., Keteyian, S. J., Cooper, L. S., Ellis, S. J., Leifer, E. S., Kraus, W. E., Kitzman, D. W., Blumenthal, J. A., Rendall, D. S., Miller, N. H., Fleg, J. L., Schulman, K. A., McKelvie, R. S., Zannad, F., Piña, I. L., & HF-ACTION Investigators (2009). Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 301(14), 1439–1450. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.454>
- O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G, van der Velde N, Petrovic M, Curtin D. Yaşlılarda potansiyel olarak uygunsuz reçete yazma için STOPP / START kriterleri: versiyon 3. *Eur Geriatr Med*. 2023 Ağustos; 14(4):625-632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y. Epub 2023 31 Mayıs. Yazım hatası: *Eur Geriatr Med*. 2023 16 Haz;: PMID: 37256475; PMCID: PMC10447584.
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure, E., ... EMPEROR- Reduced Trial Investigators (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Page, R. L., 2nd, O'Bryant, C. L., Cheng, D., Dow, T. J., Ky, B., Stein, C. M., Spencer, A. P., Trupp, R. J., Lindenfeld, J., & American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research (2016). Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(6), e32–e69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>
- Parajuli, D. R., Shakib, S., Eng-Frost, J., McKinnon, R. A., Caughey, G. E., & Whitehead, D. (2021). Evaluation of the prescribing practice of guideline-directed medical therapy among ambulatory chronic heart failure patients. *BMC Cardiovascular*

Disorders, 21, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01868-z>

- Patil, T., Ali, S., Kaur, A., Akridge, M., Eppes, D., Paarlberg, J., Parashar, A., & Jarmukli, N. (2022). Impact of Pharmacist-Led Heart Failure Clinic on Optimization of Guideline- Directed Medical Therapy (PHARM-HF). *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 15(6), 1424–1435. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10262-9>
- Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1. https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf. Erişim Tarihi: 9.06.2024
- Pitt, B. (2003). Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348, 1309-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- Ponikowski, P., Anker, S. D., AlHabib, K. F., Cowie, M. R., Force, T. L., Hu, S., Jaarsma, T., Krum, H., Rastogi, V., Rohde, L. E., Samal, U. C., Shimokawa, H., Budi Siswanto, B., Sliwa, K., & Filippatos, G. (2014). Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*, 1(1), 4–25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>
- Ponniah, A., Anderson, B., Shakib, S., Doecke, C. J., & Angley, M. (2007). Pharmacists' role in the post-discharge management of patients with heart failure: a literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(4), 343–352. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00827.x>
- Rea, M. E., & Dunlap, M. E. (2008). Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(1), 87-92. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3282f357da>
- Richards, A. M. (1996). The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart*, 76(3 Suppl 3), 36. https://doi.org/10.1136/hrt.76.3_suppl_3.36
- Roblek, T., Deticek, A., Leskovar, B., Suskovic, S., Horvat, M., Belic, A., Mrhar, A., & Lainscak, M. (2016). Clinical-pharmacist intervention reduces clinically relevant drug- drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-blind, controlled trial. *International Journal of Cardiology*, 203, 647–652. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.206>
- Rodgers, J. E., & Stough, W. G. (2007). Underutilization of evidence-based therapies in heart failure: the pharmacist's role. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27(4P2), 18S-28S. <https://doi.org/10.1592/phco.27.4part2.18S>
- Ruilope, L. M., Dukat, A., Böhm, M., Lacourcière, Y., Gong, J., & Lefkowitz, M. P. (2010). Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* (London, England), 375(9722), 1255–1266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61966-8)

- Ruppar, T. M., Cooper, P. S., Mehr, D. R., Delgado, J. M., & Dunbar-Jacob, J. M. (2016). Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of The American Heart Association*, 5(6), e002606. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002606>
- Ryan, R., Santesso, N., Hill, S., Lowe, D., Kaufman, C., & Grimshaw, J. (2011). Consumer- oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD007768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007768.pub2>
- Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:2544–2565. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965>
- Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., Cavender, M. A., Morrow, D. A., Jarolim, P., Udell, J. A., Mosenzon, O., Im, K., Umez-Eronini, A. A., Pollack, P. S., Hirshberg, B., Frederich, R., Lewis, B. S., McGuire, D. K., Davidson, J., Steg, P. G., Bhatt, D. L., & SAVOR- TIMI 53 Steering Committee and Investigators* (2014). Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 130(18), 1579–1588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
- Sinnenberg, L., & Givertz, M. M. (2020). Acute heart failure. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(2), 104-112. 112. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.007>
- Skrabic, R., Kumric, M., Vrdoljak, J., Rusic, D., Skrabic, I., Vilovic, M., Martinovic, D., Duplancic, V., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2022). SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*, 10(10), 2458. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102458>
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., Comin-Colet, J., ... PARAGON-HF Investigators and Committees (2019). Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, 381(17), 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- Spinewine, A., Schmader, K. E., Barber, N., Hughes, C., Lapane, K. L., Swine, C., & Hanlon, J. T. (2007). Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet (London, England)*, 370(9582), 173–184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5)
- Stough, W. G., & Patterson, J. H. (2017). Role and value of clinical pharmacy in heart failure management. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,

102(2), 209-212. <https://doi.org/10.1002/cpt.687>

- Suzuki, M., Matsue, Y., Izumi, S., Kimura, A., Hashimoto, T., Otomo, K., Saito, H., Suzuki, M., Kato, Y., & Funakoshi, R. (2018). Pharmacist-led intervention in the multidisciplinary team approach optimizes heart failure medication. *Heart and Vessels*, 33(6), 615–622. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1099-8>
- Böhm, M., Swedberg, K., Komajda, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours, G., Tavazzi, L., & SHIFT Investigators (2010). Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9744), 886–894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)
- Taylor, A. L., Ziesche, S., Yancy, C., Carson, P., D'Agostino, R., Jr, Ferdinand, K., Taylor, M., Adams, K., Sabolinski, M., Worcel, M., Cohn, J. N., & African-American Heart Failure Trial Investigators (2004). Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 351(20), 2049–2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
- Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A. (2016). Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*, 34(10), 1921–1932. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001052>
- Uretsky, B. F., Young, J. B., Shahidi, F. E., Yellen, L. G., Harrison, M. C., & Jolly, M. K. (1993). Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4), 955–962. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90403-n](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90403-n)
- Van Horn, L., Carson, J. A., Appel, L. J., Burke, L. E., Economos, C., Karmally, W., Lancaster, K., Lichtenstein, A. H., Johnson, R. K., Thomas, R. J., Vos, M., Wylie-Rosett, J., Kris-Etherton, P., & American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council (2016). Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(22), e505–e529. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000462>
- von Lueder, T. G., & Atar, D. (2014). Comorbidities and polypharmacy. *Heart Failure Clinics*, 10(2), 367-372. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.001>
- van Veldhuisen, D. J., Cohen-Solal, A., Böhm, M., Anker, S. D., Babalis, D., Roughton, M., Coats, A. J., Poole-Wilson, P. A., Flather, M. D., & SENIORS Investigators (2009). 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). *Journal of the American College of Cardiology*, 53(23), 2150–2158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046>
- Vardeny, O., Miller, R., & Solomon, S. D. (2014). Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2(6), 663-670. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.09.001>

- Vardeny, O. (2020). The sweet spot: heart failure prevention with SGLT2 inhibitors. *The American Journal of Medicine*, 133(2), 182-185. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.013>
- Voros, G., Ector, J., Garweg, C., Droogne, W., Van Cleemput, J., Peersman, N., Vermeersch, P., & Janssens, S. (2018). Increased Cardiac Uptake of Ketone Bodies and Free Fatty Acids in Human Heart Failure and Hypertrophic Left Ventricular Remodeling. *Circulation. Heart Failure*, 11(12), e004953. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004953>
- Vrettos, I., Voukelatou, P., Katsoras, A., Theotoka, D., & Kalliakmanis, A. (2017). Diseases Linked to Polypharmacy in Elderly Patients. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2017, 4276047. <https://doi.org/10.1155/2017/4276047>
- Yamaguchi H. (2016). Yakugaku zasshi : *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 136(8), 1121–1123. <https://doi.org/10.1248/yakushi.15-00271-2>.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- Wang, Y., Zhou, R., Lu, C., Chen, Q., Xu, T., & Li, D. (2019). Effects of the Angiotensin-Receptor Nephilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *Journal of The American Heart Association*, 8(13), e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>
- Westerhof, N., & O'Rourke, M. F. (1995). Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *Journal of Hypertension*, 13(9), 943–952. <https://doi.org/10.1097/00004872-199509000-00002>
- Wilcox, J. E., Fang, J. C., Margulies, K. B., & Mann, D. L. (2020). Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(6), 719–734. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.075>
- Wilson, J. R., Reichel, N., Dunkman, W. B., & Goldberg, S. (1981). Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *The American Journal of Medicine*, 70(2), 234–239. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90755-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90755-5)
- Zahwe, M., Skouri, H., Rachidi, S., Khoury, M., Nouredine, S., Isma'eel, H., Tamim, H., & Al-Hajje, A. (2020). Potentially inappropriate medications in elderly patients with heart failure: Beers Criteria-based study. *The International Journal of Pharmacy Practice*, 28(6), 652–659. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12651>
- Zannad, F., McMurray, J. J., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., & Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*, 364(1), 11-21.
- Zhu, X., Zhang, F., Zhao, Y., Zhang, W., Zhang, Y., & Wang, J. (2024). Evaluation of potentially inappropriate medications for the elderly according to beers, STOPP, START, and Chinese criteria. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1265463. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265463>

9. ÖZGEÇMİŞ



10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Makale

Ustaömer, S., & Kaya Yaşar, Y. (2023). CRISPR/Cas 9 Temelli Teknolojilerin Farmakoloji Alanında Uygulamaları: Geleneksel Derleme. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, no.3, 210-219. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2023-96500>.

Bildiriler

Ustaömer, S., Sayar, N., Sünbül, M., & Sancar, M. (2024, October 21–23). *Drug-related problems in patients with heart failure: Intervention of the clinical pharmacist* [Conference presentation]. 52nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy: Implementing and Scaling Sustainable Clinical Pharmacy Practice, Kraków, Poland.

Ustaömer, S., Sayar, N., Sünbül, M., Öztürk, Ü., Doğan, Z., & Sancar, M. (2024, Mart 7–10). *Evaluation of medication use in heart failure patients: An observational study* [Sözlü sunum]. 4. Uludağ Kardiyoloji Zirvesi, Bursa, Türkiye.

11. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı



Ek-2 Gönüllü Onam Formu





GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek-3 Hasta Profil Kaydı Formu

Hasta Adı-Soyadı	
Cinsiyet	<ul style="list-style-type: none">▪ Kadın▪ Erkek
Yaşı	
Eğitim durumu	<ul style="list-style-type: none">▪ İlköğretim▪ Ortaokul▪ Lise▪ Üniversite▪ Lisansüstü▪ Hiçbiri
Boy ve kilosu BKI kg/m ² <ul style="list-style-type: none">▪ <18.5 kg/m²; zayıf▪ 19-24.9 kg/m²; ideal kilolu▪ 25-25.9 kg/m²; fazla kilolu▪ >30 kg/m²; obez
Sigara Kullanımı	<ul style="list-style-type: none">▪ Var▪ Yok Eğer var isepaket/yıl
Alkol Kullanımı	<ul style="list-style-type: none">▪ Var▪ Yok Eğer var ise
Alerji Öyküsü	<ul style="list-style-type: none">▪ Var▪ Yok Eğer var ise hangi ilaç?
Tanı ve LVEF değeri <ul style="list-style-type: none">▪ HFpEF(LVEF >%50 ise)▪ HFmrEF(LVEF %40-50 ise)▪ HFrEF (LVEF <%40 ise)
Kronik Hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">▪ HT Böbrek hastalığı▪ DM Osteoporoz▪ Hiperlipidemi Kanser▪ Astım Depresyon▪ KOAH Diğer:.....▪ KAH▪ MI▪ AF Toplam komorbidite sayısı:.....
Hastanın Kullandığı İlaç Sayısı	<ul style="list-style-type: none">▪ 0-4▪ 5-9 (polifarmasi)▪ ≥10 (hiperpolifarmasi)

İlacın Adı	Dozu	Uygulama Yolu	Uygulama Sıklığı ve Süresi
1)			
2)			
3)			
4)			
5)			
6)			
7)			
8)			
9)			
10)			
Hastanın Vital Bulguları		Değerler	
Laboratuvar Parametreleri	Sonuçlar	Referans Değer Aralığı	Yorum

