

Kalp yetersizliği ve ileri yaş: Komorbiditeler, tedavi uygulamaları ve sağkalım analizi

Heart failure in advanced age: comorbidities, treatment approaches, and survival outcomes

Emre Demir 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kalp Yetersizliği Polikliniğinde takip edilen ileri yaş grubundaki hastaların eşlik eden komorbiditelerini, kalp yetersizliğinde sağkalımı artıran tedavileri kullanma ve hedef dozlara ulaşma oranlarını belirlemek, primer ve sekonder sonlanım farklılıklarını erken yaş grubu ile karşılaştırmak ve ileri yaş grubunda medikal tedavi dozlarının primer sonlanım noktasına ulaşmadaki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kalp yetersizliği tanısı almış ve poliklinikte takip edilen 1624 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik verileri hasta dosyaları, elektronik kayıtlar ve gerektiğinde telefon görüşmeleri ile elde edilmiştir. İleri yaş kalp yetersizliği grubu, 75. persentil ve üzeri yaşında tanı alan hastalar olarak tanımlanmıştır. Hastalar medikal tedavi kullanımı ve dozlarına göre incelenmiştir

Bulgular: İleri yaş kalp yetersizliği hastalarının %39,2'si NYHA fonksiyonel sınıf III ve %9,2'si NYHA fonksiyonel sınıf IV olarak bulunmuştur. İleri yaş grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları, erken yaş grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Komorbid hastalıkların (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, KOAH) ileri yaş grubunda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Beta-bloker ve ACE-i/ARB kullanımında hedef dozlara ulaşma oranları ileri yaş grubunda daha düşüktür. İleri yaş grubunda primer sonlanım noktasına ulaşma oranı %35 iken, erken yaş grubunda bu oran %25,2 olarak bulunmuştur. Cox-regresyon analizleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artışının sağkalıma olumlu etkisini göstermiştir.

Sonuç: İleri yaş kalp yetersizliği hastalarında komorbid hastalık yükü daha fazladır ve bu durum tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Medikal tedavilerin hedef dozlara ulaşılması sağkalımı artırmakta ve tedaviye uyumun önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kalp yetersizliği, İleri yaş, Komorbidite, Medikal tedavi, Sağkalım

ABSTRACT

Aim: This study aims to identify the comorbidities, the usage rates of heart failure treatments that improve survival, and the achievement of target doses in elderly patients followed up at the Heart Failure Outpatient Clinic. Additionally, the study seeks to compare the differences in primary and secondary outcomes between the elderly and younger patient groups, and to investigate the impact of medical treatment doses on reaching the primary endpoint in the elderly group.

Materials and Methods: The study included 1624 patients diagnosed with heart failure and followed up in the outpatient clinic. Clinical data of the patients were obtained from patient files, electronic records, and, when necessary, through phone interviews.

Sorumlu yazar: Emre Demir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye
E-posta: emre.demir@ege.edu.tr
Başvuru tarihi: 15.01.2025 Kabul tarihi: 11.02.2025

The elderly heart failure group was defined as patients diagnosed at or above the 75th percentile age. Patients were evaluated based on their use and doses of medical treatment.

Results: Among the elderly heart failure patients, 39.2% were classified as NYHA functional class III, and 9.2% as NYHA functional class IV. Systolic and diastolic blood pressures were found to be lower in the elderly group compared to the younger group. Comorbid conditions (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, COPD) were more prevalent in the elderly group. The rates of achieving target doses for beta-blockers and ACE inhibitors/ARBs were lower in the elderly group. The rate of reaching the primary endpoint was 35% in the elderly group, compared to 25.2% in the younger group. Cox regression analyses showed that an increase in left ventricular ejection fraction had a positive impact on survival.

Conclusion: The burden of comorbid diseases is higher in elderly heart failure patients, which negatively affects the treatment process. Achieving target doses of medical treatments improves survival, emphasizing the importance of adherence to therapy.

Keywords: Heart failure, Elderly, Comorbidity, Medical treatment, Survival

GİRİŞ

Kalp yetersizliği prevalansı, kardiyovasküler koruyucu uygulamalar ve akut koroner sendromda erken reperfüzyon girişimleri ile artmaktadır. Kalp yetersizliğinin tüm dünyadaki prevalansı %1-2, Avrupa'daki prevalansı ise %2'nin üzerindedir. (1,2) Amerika Birleşik Devletleri'nde 2030 yılında kalp yetersizliği tanısı almış hasta sayısının sekiz milyonu aşması beklenmektedir. İleri yaş popülasyonunda bu artışın daha belirgin olacağı düşünülmektedir. (3)

Kalp yetersizliği hastalarında yaşın ilerlemesi ile sağkalım oranları azalmakta ve kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatış sıklığı artmaktadır. Yaşlı kalp yetersizliği popülasyonunda komorbid (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) hastalık birlikteliği ve sıklığı artmaktadır. İleri yaş grubunda üçlü komorbidite oranı %90 ve beş komorbidite oranı ise %50'ye ulaşmaktadır. Komorbid hastalıkların birlikteliği ve sıklığının artması kalp yetersizliği gelişme riskini artırmaktadır ve yaşlı kalp yetersizliği hastalarında tedavi başlama zorluklarına, yan etki sıklığının artmasına neden olmaktadır. (4)

Kalp yetersizliği kılavuzları, mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla etkinliği kanıtlanmış çoklu farmakoterapileri önermektedir. Kalp yetersizliği kılavuzları medikal tedavide dört farklı tedavi noktasını hedeflemektedir: anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokörleri /anjiyotensin reseptör-nepresilin inhibitörleri, beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve sodyum glukoz transporter inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir. (5) Dört

farklı tedavi seçeneğinin kombinasyonunun kullanılması en fazla klinik fayda sağlamaktadır. Önerilen medikal tedavi seçeneklerinde hedef dozlara ulaşılmasının sağkalımı artırıcı ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltıcı etkisi, kalp yetersizliği hastalarının hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir. (6)

Bu çalışmada, kalp yetersizliği polikliniğinde takip edilen hastalar içerisinde belirlenen ileri yaş grubundaki hastaların eşlik eden komorbiditelerini, kalp yetersizliğinde sağkalımı artıran tedavileri kullanma ve hedef dozlara ulaşma oranlarını belirlemek, primer-sekonder sonlanım farklılıklarını erken yaş grubu ile karşılaştırmak ve ileri yaş grubunda medikal tedavi dozlarının primer sonlanım noktasına ulaşmadaki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kalp yetersizliği tanısı almış ve kalp yetersizliği polikliniğinde takip edilen 1624 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma onayı alınmıştır [Karar No: 24-8T/116, Tarih:22.8.2024]. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hasta veya birinci derece yakınlarından alınmıştır.

Kalp yetersizliği hastalarının klinik verisi hasta dosyası, elektronik hasta dosyası, eksik veri durumunda ise hasta veya birinci derece yakınından telefon görüşmesi ile elde edilmiştir.

Kalp yetersizliği hastalarında, sol ana koroner arter veya sol ön inen arterde %50'den fazla darlık saptanmış ya da sağ koroner arter veya sirkumfleks arterin her ikisinde %50'den fazla

darlık saptanan hastalar iskemik nedenli kalp yetersizliği olarak kategorize edilmiştir. (7)

Hastaların kalp yetersizliği tanısı aldıkları yaş değerlerinin çeyreklikler arası değerleri belirlenerek, 75'inci persentil ve üzeri yaşında tanı alan hastalar ileri yaş kalp yetersizliği hasta grubu olarak tanımlanmıştır. Hastaların çoğunluğunu oluşturan 55 yaş altında tanı almış hastalar ise erken kalp yetersizliği grubu olarak tanımlanmıştır.

Hasta karakteristikleri ve komorbid hastalıkları, ekokardiyografi verileri, kardiyovasküler nedenli kullandığı tedavi ve dozları kayıt altına alınmıştır. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan, sağkalımı artıran, kalp yetersizliği kılavuzu tarafından önerilen ve yüksek doza çıkılması önerilen tedavilerin doz aralıkları çeyrek doz, yarım doz ve tam doz olarak kategorize edilmiştir.

Primer ve Sekonder Sonlanım Noktası:

1. Primer Sonlanım Noktası: Tüm nedenli ölüm veya kalp replasman tedavisi (kalp nakil cerrahisi veya uzun dönem kalp mekanik destek cerrahisi) olarak belirlenmiştir.
2. Sekonder Sonlanım Noktaları:
 - a. Tüm nedenli ölüm
 - b. Kalp replasman tedavisi
 - c. Ventriküler aritmi, uygun ICD şoklaması veya ani kardiyak ölüm
 - d. Kardiyak toparlanma (recovery)

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler, SPSS 28 (IBM Armon New York) ve Medcalc 19,0® istatistiksel veri analiz programları kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan-çeyrekler arası aralık, kategorik değişkenler ise sayı ve oran olarak belirtilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar iki yönlü Student t testi, Wilcoxon rank testi, Mann Whitney U testi ve Ki-kare testi veya Fischer exact testi kullanılmıştır.

Log-rank (Mantel-Cox) testi, gruplar arası sağkalım farkını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Kaplan-Meier sağkalım grafikleri sağkalım özelliklerinin grafik çizimlerinde kullanılmıştır. Cox-regresyon risk modelleri, risk oranlarının (Hazard ratio) belirlenmesinde kullanılmıştır ve değerler ortalama ve %95 güven aralığında belirtilmiştir.

Yaş kategorilerine göre kalp yetersizliği medikal tedavileri ve sağkalımı artıran tedavilerin çeyrek, yarım ve tam dozlarına göre farklı Cox-regresyon modelleri oluşturulmuştur. Primer sonlanım noktasını belirlemede tekli değişken analizinde anlamlı olan kalp yetersizliği medikal tedavileri ve tedavi dozlarına göre yeni Cox-regresyon modeli oluşturulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya kalp yetersizliği polikliniğinde takip edilen 1624 hasta dahil edilmiştir. Yaş grupları belirlendiğinde, 75. persentil üzeri hasta grubu yaşı 55 yıl ve üstü olarak belirlenmiştir. Kalp yetersizliği hastalarının medyan takip süresi 58,4 (ÇAA: 30,2-88,3) ay olarak bulunmuştur. 427 hasta, tanı aldıkları tarihte ileri yaş kalp yetersizliği grubunda yer almıştır. İleri yaş kalp yetersizliği grubunun tanı anında yaş ortalaması 60,6 $\pm$ 4,4 yıldır ve %72,6'sı erkek cinsiyettedir.

İleri yaş kalp yetersizliği hastalarının %39,2'si ve erken yaş kalp yetersizliği hastalarının %29,4'ü NYHA fonksiyonel sınıfı III, ileri yaş kalp yetersizliği hastalarının %9,2'si ve erken yaş kalp yetersizliği hastalarının %5,9'u NYHA fonksiyonel sınıfı IV olarak bulunmuştur ve ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel sınıfının giderek kötüleştiği bulunmuştur (p değeri <0,0001).

İleri yaş kalp yetersizliği hastalarının sistolik kan basıncı ortalaması 112 $\pm$ 17 mmHg, diyastolik kan basıncı 67 $\pm$ 10 mmHg, erken yaş kalp yetersizliği hastalarının sistolik kan basıncı 114 $\pm$ 18 mmHg, diyastolik kan basıncı 70 $\pm$ 12 mmHg, (sırasıyla p değeri = 0,038; p < 0,0001) daha düşük bulunmuştur. İleri yaş grubu kalp yetersizliği hastalarında, kalp yetersizliği nedeni %67,7'sinde koroner arter hastalığı nedenlidir ve erken yaş kalp yetersizliği grubuna göre daha yüksek orandadır (p değeri <0,0001).

İleri yaş kalp yetersizliği hastalarında, komorbid hastalıklar, hipertansiyon %44,3, diabetes mellitus %33,5, hiperlipidemi %21,8 ve KOAH %9,3 ile erken yaş kalp yetersizliği hastalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur (p <0,0001). Sigara kullanım öyküsü ileri yaş grubunda %30,6 oranında ve erken kalp yetersizliği hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p = 0,002).

İleri yaş kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyon %26,8, erken yaş grubu kalp yetersizliği hastalarında ise %11,4 bulunmuştur

(p değeri <0,0001) ve ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyon daha yüksek oranda bulunmakla birlikte iskemik serebrovasküler olay oranı %6,4 ve erken yaş kalp yetersizliği hasta grubuna göre daha yüksek bulunmamıştır (p = 0,17). İleri yaş kalp yetersizliği hastalarında ICD implantasyonu %29,5, CRT-D implantasyonu %10,3, erken yaş kalp yetersizliği hastalarında ICD implantasyonu %35,2 ve CRT-D implantasyonu %8,4 oranında bulunmuştur (p = 0,002). (Tablo-1).

Ekokardiyografi değerlendirmesinde, sol ventrikül diyastol ve sistol çapı arasında her iki grup arasında fark bulunmazken, sol atriyum çapı ileri kalp yetersizliği hastalarında ortalama 47,5±16,9 mm bulunmuştur ve erken yaş kalp yetersizliği hastalarına göre sol atriyum çapı 46,0±7,9 daha yüksek bulunmuştur (p <0,0001). Mitral kapak yetersizliği, aort kapak yetersizliği ve triküspit kapak yetersizliği ciddiyetinin artması ile ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında görülme oranı daha yüksektir.

İleri yaş kalp yetersizliği hastalarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %27,0±9,5, erken yaş kalp yetersizliği hastalarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %28,4±11,4 bulunmuştur ve ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktür (p değeri = 0,018). Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek amaçlı kullanılan TAPSE ve RVsm-TDI ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında sırasıyla 16,8±4 mm, 17,3±5,1 m/s bulunmuş ve erken yaş kalp yetersizliği hastaları ile arasında fark bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri = 0,13 ve 0,36). İleri yaş kalp yetersizliği hastalarında, triküspit kapak regürjitasyon hızı 2,94±0,54 m/s, sistolik pulmoner arter basıncı 38,9±15,7 mmHg, erken yaş kalp yetersizliği hastalarına göre her iki değerinde daha yüksek bulunmuştur (p <0,0001). (Tablo-3).

Her iki grup arasında beta-bloker kullanımı, anjiyotensin reseptör-blokeri-neprisilin inhibitörü, antiplatelet, If kanal-blokeri ve antiaritmik kullanım oranları benzer bulunmuştur. ACE-i-ARB kullanım oranı erken yaş kalp yetersizliği hastalarında daha fazla oranda (%88,2, p değeri = 0,002), aldosteron antagonisti kullanım oranı erken yaş kalp yetersizliği hastalarında (%93,8, p değeri = 0,001) daha fazla bulunmuştur. SGLT-2i kullanım oranı (%18,3 p değeri = 0,014), kıvrım diüretik kullanım oranı (%82,2, p değeri = 0,003), antikoagülan kullanım oranı (%32,1, p değeri = 0,045), digoksin kullanım oranı (%21,3, p değeri

= 0,024) ve statin kullanım oranı (%45,7, p değeri <0,0001) ile ileri yaş kalp yetersizliği grubunda daha yüksek bulunmuştur.

ACE-i-ARB dozlarına göre değerlendirildiğinde, ileri yaş kalp yetersizliği grubunda ACE-i-ARB kullanan hasta oranı daha az olmasına rağmen ileri yaş kalp yetersizliği hasta grubunda yarım ve yüksek dozlara ulaşma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Beta-bloker kullanım oranında her iki grup arasında fark bulunmazken, beta-bloker doz artışları ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında daha düşük oranlarda kalmıştır. Beta-bloker tam doza ulaşma oranı ileri kalp yetersizliği hastalarında %8,4, erken yaş kalp yetersizliği hastalarında ise %12,0'dir (p değeri <0,0001). Aldosteron antagonisti kullanım oranı ve ileri yaş kalp yetersizliği grubunda hedef yüksek dozlara ulaşma oranı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %69,3, %72, p değeri <0,0001). Ayrıca, ileri yaş grubu kalp yetersizliği hastalarında aldosteron antagonisti kullanmama oranı erken yaş kalp yetersizliği grubuna göre daha yüksektir. (Tablo-2).

Primer sonlanım noktası ileri yaş kalp yetersizliği grubunda 149 hastada %35 oranında, erken yaş kalp yetersizliği grubunda ise 300 hastada %25,2 oranında hastada primer sonlanım noktasına ulaşılmıştır ve ileri yaş kalp yetersizliği grubundaki hastalar daha fazla oranda primer sonlanım noktasına ulaşmıştır (p değeri <0,0001). Kardiyak toparlanma oranı ileri yaş kalp yetersizliği grubunda 40 hastada %9,4 oranında gelişmiş ve bu oran erken yaş kalp yetersizliği grubunda ise 119 hastada %10 oranında gerçekleşmiştir. Sekonder sonlanım noktalarından olan ventriküler aritmi, uygun ICD şoklanması 27 hastada %6,3, erken yaş grubunda ise 95 hastada %7,0 oranında gerçekleşmiştir ve anlamlı fark bulunmamıştır (p değeri = 0,62).

Sağ kalım analizlerinde Log-rank Mantel-Cox testi kullanılmış ve tüm hastaların bir yıllık sağkalım oranı %97, beş yıllık sağkalım oranı %81 ve on yıllık sağkalım oranı %55 bulunmuştur. İleri yaş kalp yetersizliği hastalarının sırasıyla 1-5-10 yıllık sağkalımı %98, %84, %60, erken yaş kalp yetersizliği hastalarının 1-5-10 yıllık sağkalımı %94, %72 ve %42 bulunmuştur. İleri ve erken yaş kalp yetersizliği hastaları karşılaştırıldığında, ileri yaş kalp yetersizliği hastalarının Hazard ratio'su 2,0; %95 GA (1,59-2,52); p değeri <0,0001 bulunmuştur. (Şekil-1).

Kullanılan ilaç tedavileri ve tedavi hedef dozlarına ulaşma oranının primer sonlanım noktasına ulaşmaya etkisinin incelenmesi amacıyla farklı Cox-regresyon modelleri oluşturulmuştur. Tedavi dozları ile yaş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modellemeye eklenmiştir. İleri yaş kalp yetersizliği grubunda kardiyovasküler medikal tedavi kullanmanın oluşturulduğu modelde, tekli değişken analizinde istatistiksel anlamlılık kazanan değerler çoklu değişken analizine dahil edilmiştir. Çoklu değişken analizinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artışının sağkalıma anlamlı-olumlu etkisi bulunmuştur (HR: 0,94, %95 GA 0,90-0,97, p değeri <0,0001). Medikal tedavide ise ACE-i veya ARB kullanımı (HR: 0,51 %95 GA 0,36-0,73, p değeri <0,0001) ve beta-bloker kullanımı (HR: 0,28, %95 GA 0,14-0,54, p değeri <0,0001) ile dozdan bağımsız olarak sağkalıma anlamlı-olumlu katkısı gösterilmiştir.

Aldosteron antagonisti (HR: 0,70, %95 GA 0,45-1,07, p değeri = 0,1) kullanımının olumlu etkisi görülmemiştir. Loop diüretik kullanımının (HR: 3,24, %95 GA 1,32-7,96, p değeri = 0,01) sağkalıma olumsuz etkisi gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği kılavuzu tarafından önerilen sağkalıma olumlu etkisi olduğu kanıtlanmış tedavi seçeneklerinden; anjiyotensin reseptör blokleri-

neprisinil inhibitörü, ivabradine ve sodyum glukoz transporter 2 inhibitörü kullanımının tekli değişken analizinde sağkalıma ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında etkisinin olmadığı bulunmuştur. Kalp yetersizliğinde sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiş ve yüksek dozlara ulaşmanın sağkalıma olumlu etkisinin gösterildiği tedavilerin ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında Cox-regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. ACE-i veya ARB kullanımında çeyrek doz kullanımının (HR: 1,09, %95 GA 0,69-1,72, p = 0,68) sağkalıma olumlu etkisi gösterilmemiştir.

ACE-i veya ARB kullanımında yarım doza veya tam doza ulaşmanın sağkalıma olumlu etkisi görülmüştür (sırasıyla HR: 0,59; %95 GA 0,37-0,93; p değeri = 0,024; HR: 0,32; %95 GA 0,17-0,58; p değeri <0,0001). ACE-i veya ARB kullanımında doz artışının yarım doz veya tam doza ulaşma ile sağkalıma artan olumlu etkisi gösterilmiştir. Beta-bloker kullanımı ise ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında sağkalıma olumlu etkisi çeyrek doz ile başlamaktadır ve tam doza ulaşmak ile en düşük risk oranına ulaşmaktadır (sırasıyla HR: 0,45; %95 GA 0,23-0,89; p değeri = 0,021; HR: 0,20; %95 GA 0,09-0,42; p değeri <0,0001; HR: 0,15; %95 GA 0,05-0,40; p değeri <0,0001).

Tablo-1. Kalp yetersizliği hasta karakteristikleri ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	Toplam	Yaş <55	Yaş ≥55	P değeri
Yaş yıl	46,0±12,8	40,7±20,6	60,6±4,4	<0,0001
Erkek cinsiyet %	72,8	72,9	72,6	0,89
BKİ kg/m²	26,5±3,99	26,5±4,2	26,4±3,1	0,74
VYA m²	1,91±0,96	1,92±0,19	1,89±0,15	0,016
NYHA FS (%)	-	-	-	<0,0001
I	12,8	14,7	7,9	-
II	48,1	50,0	43,2	-
III	32,2	29,4	39,7	-
IV	6,8	5,9	9,2	-
SKB mmHg	113,9±0,18	114,6±18,5	112,2±17,7	0,038
DKB mmHg	69,5±11,9	70,4±12,3	67,4±10,5	<0,0001
İskemik nedenli kalp yetersizliği (%)	56,3	52,2	67,7	<0,0001
Hipertansiyon (%)	32,2	27,8	44,3	<0,0001
Diabetes mellitus (%)	26,8	24,4	33,5	<0,0001
Dislipidemi (%)	15,7	13,5	21,8	<0,0001
Sigara kullanımı (%)	36,5	34,3	30,6	0,002
İskemik serebrovasküler olay (%)	5,1	4,7	6,4	0,17
KOAH (%)	5,7	4,4	9,3	<0,0001
Kronik böbrek hastalığı (%)	3,3	3,0	4,3	0,22
Kronik Karaciğer hastalığı (%)	0,7	0,8	0,6	0,74
Periferik arter hastalığı (%)	2,3	2,1	2,8	0,53
AF (%)	18,4	11,4	26,8	<0,0001

İntrakardiyak cihaz (%)	-	-	-	0,002
Pacemaker (%)	11,3	12,9	6,9	-
ICD (%)	31,0	29,5	35,2	-
CRT-D (%)	8,9	8,4	10,3	-
Kalp yetersizliği aile öyküsü (iskemik olmayan KM hastaları) (%)	12,4	15,2	4,7	<0,0001
Primer sonlanım noktası (%)	27,8	25,2	35,0	<0,0001
Kardiyak toparlanma (%)	9,8	10,0	9,4	0,73
Ventriküler aritmi veya Ani kardiyak ölüm (%)	6,8	7,0	6,3	0,62
Takip süresi ay (ÇAA)	58,4 (30,2-88,3)	61,3 (31,9-93,2)	52,8 (27,2-73,2)	0,68
NTpro-BNP pg/ml (ÇAA)	1487 (566-4086)	1320 (510-3985)	1769 (710-4268)	0,001

Tablo-2. Kalp yetersizliği hastalarının kullandıkları tedavi-dozları ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

	Toplam	Yaş <55	Yaş ≥55	P değeri
ACE-i / ARB (%)	81,4	76,3	83,2	0,002
ACE-i / ARB dozu (%)	-	-	-	<0,001
Kullanmayan (%)	13,9	12,2	18,7	-
Çeyrek doz (%)	33,1	35,8	25,6	-
Yarım doz (%)	36	35,8	36,6	-
Tam doz (%)	17,0	16,2	19,2	-
Beta-bloker (%)	98,2	98,4	97,4	0,19
Beta-bloker dozu (%)	-	-	-	<0,0001
Kullanamayan (%)	1,9	1,7	2,7	-
Çeyrek doz (%)	32,6	29,5	41,2	-
Yarım doz (%)	36,0	37,1	32,8	-
Tam doz (%)	11,0	12,0	8,4	-
ARNI (%)	8,0	7,9	8,4	0,70
ARNI dozu (%)	-	-	-	0,68
Kullanamayan (%)	92,1	92,2	91,6	-
Çeyrek doz (%)	1,8	1,7	2,3	-
Yarım doz (%)	2,8	2,9	2,3	-
Tam doz (%)	3,3	3,2	1,0	-
Aldosteron antagonisti (%)	92,5	93,8	88,8	0,001
Aldosteron antagonist dozu (%)	-	-	-	<0,0001
Kullanamayan (%)	7,2	5,9	11,1	-
Çeyrek doz (%)	21,7	23,7	19,7	-
Yarım doz (%)	1,0	1,1	0,7	-
Tam doz (%)	70,0	69,3	72,0	-
SGLT-2i (%)	14,7	13,4	18,3	0,014
Loop diüretik (%)	77,0	75,1	82,2	0,003
Antikoagülan (%)	28,3	27,0	32,1	0,045
Antiplatelet (%)	53,7	52,3	57,6	0,059
If kanal blokeri (%)	30,7	30,1	32,6	0,34
Digoksin (%)	17,7	16,5	21,3	0,024
Antiaritmik (%)	9,7	9,7	9,5	0,90
Statin (%)	32,0	27,2	45,7	<0,0001

Değerler ortalama ± SS, medyan ÇAA ve frekans dağılımı % olarak belirtilmiştir, p değeri ≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir,

ACE-i: Anjiyotensinojen konverteng enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; ARNI: Anjiyotensin reseptör blokeri-neprilisin inhibitörü, SGLT-2i: Sodyum glukoz transporter 2 inhibitörü

Tablo-3. Kalp yetersizliği hastalarının ekokardiyografik verileri ve yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

	Toplam	Yaş<55	Yaş≥55	P değeri
SVDSç mm	62,7±10,5	62,8±10,9	62,5±9,6	0,52
SVSSç mm	52,5±12,5	52,5±12,9	52,3±11,4	0,22
SAç mm	46,4±7,6	46,0±7,9	47,5±16,9	<0,0001
SVEF %	28,0±10,9	28,4±11,4	27,0±9,5	0,018
Mitral kapak yetersizliği (%)	-	-	-	<0,001
Yok	12,2	11,9	13,1	-
Hafif	27,5	30,3	19,7	-
Orta	40,6	38,3	46,8	-
Ciddi	19,7	19,5	20,4	-
Aort kapak yetersizliği (%)	-	-	-	<0,0001
Yok	76,2	79,4	67,2	-
Hafif	17,0	15,9	20,0	-
Orta	5,7	3,5	11,6	-
Ciddi	1,2	1,2	1,2	-
Triküspid kapak yetersizliği (%)	-	-	-	0,005
Yok	16,1	17,6	11,9	-
Hafif	37,0	37,9	34,4	-
Orta	32,0	30,3	36,6	-
Ciddi	15,0	14,2	17,1	-
TAPSE mm	17,1±5,0	17,3±5,1	16,8±4,73	0,13
RVsm (TDI) m/s	10,1±2,72	10,1±2,7	10,0±2,6	0,36
TRV m/s	2,84±0,54	2,81±0,54	2,94±0,54	<0,0001
SPAP mmHg	35,9±15,4	34,8±15,2	38,9±15,7	<0,0001

Değerler ortalama ± SS, medyan ÇAA ve frekans dağılımı % olarak belirtilmiştir, p değeri ≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir,

ÇAA: Çeyreklikler arası aralık, SVDSç: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSç: Sol ventrikül sistol sonu çapı, SAç: Sol atriyum çapı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspid anüler planar sistolik uzanımı, RVsm: Sağ ventrikül sistolik hareketi-doku Doppler görüntüleme, TRV: Triküspid kapak yetersizlik velositesi, SPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

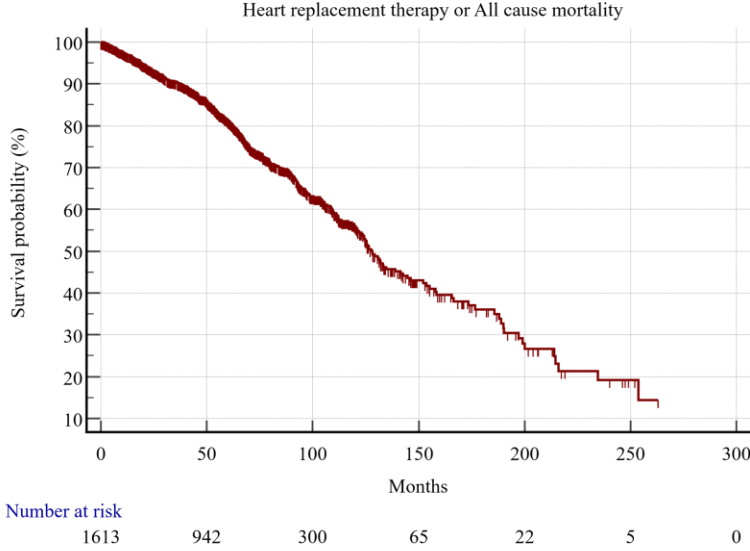
Tablo-4. İleri yaş ve üzeri kalp yetersizliği hastalarında medikal tedavi ve dozlarının Cox-regresyon analizi

	Tekli değişken	P değeri	Çoklu değişken	P değeri
Yaş yıl	HR 95% GA	P değeri	HR 95% GA	P değeri
SVEF%	1,02 (0,98-1,05)	0,19	-	-
ACE-i / ARB	0,92 (0,90-0,95)	<0,0001	0,94 (0,90-0,97)	<0,0001
ACE-i / ARB dozu	0,43 (0,31-0,61)	<0,0001	0,51 (0,36-0,73)	<0,0001
Kullanmayan	-	-	-	-
Çeyrek doz	0,19 (0,11-0,32)	<0,0001	1,09 (0,69-1,72)	0,68
Yarım doz	0,40 (0,26-0,61)	<0,0001	0,59 (0,37-0,93)	0,024
Tam doz	0,89 (0,58-1,36)	0,61	0,32 (0,17-0,58)	<0,0001
ARNi	1,52 (0,91-2,52)	0,10	-	-
Beta-bloker	0,21 (0,11-0,41)	<0,0001	0,28 (0,14-0,54)	<0,0001
Beta-bloker dozu	-	<0,0001	-	<0,0001
Kullanmayan	-	-	-	-
Çeyrek doz	0,40 (0,20-0,77)	<0,0001	0,45 (0,23-0,89)	0,021
Yarım doz	0,010 (0,05-0,21)	<0,0001	0,20 (0,09-0,42)	<0,0001
Tam doz	0,10 (0,039-0,27)	<0,0001	0,15 (0,05-0,40)	<0,0001
Aldosteron antagonist	0,45 (0,30-0,68)	<0,0001	0,70 (0,45-1,07)	0,10
SGLT-2i	0,88 (0,58-1,34)	0,57	-	-
İvabradine	0,92 (0,65-1,29)	0,63	-	-
Statin	0,84 (0,60-1,16)	0,29	-	-
Loop diüretik	5,38 (2,2-13,1)	<0,0001	3,24 (1,32-7,96)	0,01
Antiplatelet	0,84 (0,60-1,17)	0,31	-	-

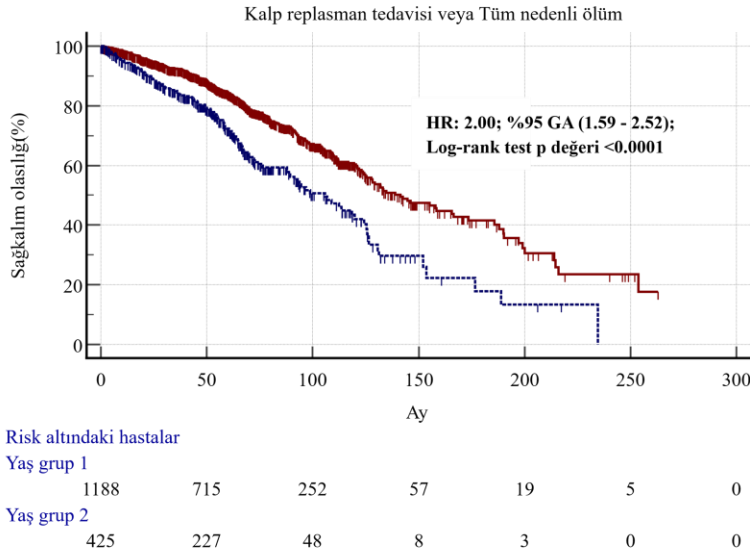
Antikaogulan	1,54 (1,10-2,16)	0,012	-	-
Antiaritmik	0,87 (0,53-1,42)	0,59	-	-
Digoksin	1,21 (0,85-1,73)	0,28	-	-

Değerler Hazard oranı ve 95 % güven aralığı olarak belirtilmiştir, P değeri $\leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir,

ACE-i: Anjiyotensinojen konverting enzim inhibitörü; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; ARNI: Anjiyotensin reseptör blokeri-neprilisin inhibitörü, SGLT-2i: Sodyum glukoz transporter 2 inhibitörü



Şekil-1. Tüm hastalarda primer sonlanım noktasına ulaşma oranlarına göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi.



Şekil-2. Erken ve ileri yaş kalp yetersizliği hastalarında primer sonlanım noktasına ulaşma oranlarına göre Kaplan Meier sağ-kalım eğrisi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında yaş gruplarına göre farklı klinik ve demografik özelliklerin yanı sıra tedavi yaklaşımları ve sağkalım üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Sonuçlar, ileri yaş KY hastalarının klinik seyir, komorbidite profili ve tedaviye yanıt açısından erken yaş KY hastalarına kıyasla belirgin farklılıklar sergilediğini ortaya koymuştur. Tartışma kısmında, bu bulguların literatürdeki mevcut bilgilerle karşılaştırılması, klinik uygulamalar için çıkarımları ve çalışma kısıtlılıkları ele alınmıştır.

İleri Yaş Kalp Yetersizliği Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmada, ileri yaş KY hastalarının önemli bir bölümünde koroner arter hastalığı temel etiyolojik neden olarak bulunmuş ve bu durumun erken yaş KY hastalarına göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, yaşla birlikte KAH prevalansının artması ve aterosklerotik süreçlerin KY gelişimindeki rolünün daha belirgin hale gelmesi ile uyumludur. (8) Bu bulgu, yaşla birlikte KAH prevalansının artması ve aterosklerotik süreçlerin KY gelişimindeki rolünün daha belirgin hale gelmesi ile uyumludur. Benzer şekilde, ileri yaş KY grubunda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve KOAH gibi komorbiditelerin daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Bu durum, yaşlanma sürecinin bir sonucu olarak vasküler ve metabolik bozuklukların artmasıyla açıklanabilir. Ancak, sigara kullanım öyküsünün erken yaş KY grubunda daha yüksek oranda olması, sigara içme alışkanlığının genç yaş gruplarında daha yaygın olabileceğini ve bu durumun erken dönemde KY gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. (9)

Çalışmada ileri yaş KY grubunda atriyal fibrilasyon prevalansının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Atriyal fibrilasyon prevalansının yaşla birlikte artış gösterdiği, özellikle yaşlı popülasyonda insidansın anlamlı şekilde yükseldiği mevcut bilgi ile uyumludur. (10) Bu bulgu, atriyal fibrilasyonun yaşla artan bir aritmi olduğu ve KY hastalarında hemodinamik yüklenme ile ilişkili olarak daha sık gözlemlendiği literatürle uyumludur. (10) Ancak, bu hasta grubunda iskemik serebrovasküler olay oranlarının anlamlı şekilde artmamış olması dikkat çekicidir. Atriyal fibrilasyonun serebrovasküler komplikasyon riskini artırdığı

bilinmekle birlikte, bu çalışmada kullanılan antikoagülan tedavi oranlarının etkili bir şekilde bu riski azaltmış olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi ve Doz Hedeflerine Ulaşmanın Sağkalıma Etkisi:

KY tedavisinde rehberlerle önerilen farmakolojik ajanların kullanımı, sağkalımı iyileştirme potansiyeli açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmada, ileri yaş KY hastalarında ACE-i/ARB ve beta-bloker kullanımı ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. (11) Özellikle tam doz veya hedef dozlara ulaşmanın sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgu, KY tedavisinde hedef dozların önemini vurgulayan önceki çalışmaları desteklemektedir. (12) Ancak, ileri yaş KY hastalarında hedef dozlara ulaşma oranlarının düşük olması, bu hasta grubunda ilaca toleransın azalabileceği veya yan etkiler nedeniyle doz artırmada sınırlamalar yaşanabileceğini düşündürmektedir. (13)

Ayrıca, çalışmada aldosteron antagonisti kullanımının ileri yaş KY hastalarında sağkalıma olumlu bir etkisinin bulunmaması dikkat çekicidir. Bu durum, aldosteron antagonistlerinin yaşlı popülasyonda etkinliğine dair literatürdeki görüş ayrılıkları ile uyumludur. Özellikle, bu ajanların yaşlı bireylerde renal fonksiyonlar ve hiperkalemi riskine etkisini ele alan yeni çalışmaların bu alandaki bilgi eksikliğini giderebileceği düşünülmektedir. (14) Bu bulgu, aldosteron antagonistlerinin yaşlı popülasyonda kullanımına dair sınırlı verilerin varlığına işaret edebilir. İleri yaş grubunda diüretiklerin yan etkilerine karşı daha dikkatli olunması gerektiği bilinmektedir ve bu durum, çalışma sonuçlarını etkileyen bir faktör olabilir. Bununla birlikte, kıvrım diüretik kullanımının sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiş ve bu durum KY hastalarında diüretik kullanma ihtiyacının oluşması negatif sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir. (15,16)

Fonksiyonel Kapasite ve Kardiyak Performans

İleri yaş grubunda kardiyak performansı etkileyen faktörlerle ilgili literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Yaşlanma ile birlikte miyokardiyal fibrozis ve vasküler sertliğin artışı, kardiyak fonksiyonlardaki gerilemeyi hızlandırabilir. (17) NYHA fonksiyonel sınıfındaki kötüleşme bu fizyolojik değişimlerle ilişkilendirilebilir. (18) NYHA fonksiyonel sınıfı değerlendirmesinde, ileri yaş KY hastalarının fonksiyonel kapasitesinin

erken yaş KY hastalarına göre belirgin şekilde daha kötü olduğu görülmüştür. Bu bulgu, yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler rezervlerin azalması ve komorbid hastalık yükünün artması ile açıklanabilir. Ek olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ileri yaş KY hastalarında daha düşük bulunması, bu hasta grubunda miyokard disfonksiyonunun daha yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Ekokardiyografik değerlendirmeler, sol ventrikül diyastol ve sistol çapı arasında fark olmamasına rağmen, sol atriyum çapının ileri yaş grubunda daha büyük olduğunu göstermiştir. Sol atriyum genişlemesi, kronik KY hastalarında artmış hemodinamik yükün bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, mitral, aort ve triküspit kapak yetersizliklerinin ileri yaş KY hastalarında daha sık ve şiddetli olması, bu hasta grubunda kapak disfonksiyonunun progresif yapısını ortaya koymaktadır. (8)

Sağkalım Analizleri ve Risk Faktörleri:

Sağkalım analizleri, yaşlı KY hastalarında progresif kardiyak disfonksiyon ve komorbidite yükünün kötü prognoz ile ilişkilendirildiğini vurgulamaktadır.

Çalışmada, ileri yaş KY hastalarının sağkalım oranlarının erken yaş KY hastalarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Özellikle, ileri yaş grubunda 10 yıllık sağkalım oranının %60 iken, erken yaş grubunda %42 olması dikkat çekicidir. Bu durum, ileri yaş KY hastalarında yüksek komorbidite yükü ve kötüleşen kardiyak fonksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Ayrıca, Hazard oranlarının ileri yaş grubunda daha yüksek bulunması, bu hasta grubunun daha kırılgan olduğunu ve kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir.

Tedavi dozları ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen Cox-regresyon analizleri, ACE-i/ARB ve beta-bloker kullanımının sağkalımı iyileştirdiğini ve doz artışının bu olumlu etkiyi güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, KY hastalarında tedavi hedeflerine ulaşmanın önemini vurgulamaktadır. Ancak, ileri yaş KY grubunda ilaç toleransının düşük olması ve hedef dozlara ulaşmada zorlukların varlığı, klinik pratiğe yönelik önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. (11–13,19,20)

Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş hasta popülasyonunun yanı sıra detaylı analizlerin

yapılması yer alırken, literatürde de vurgulanan yaşlı bireylerde tedavi uyumunun değerlendirilmesindeki eksiklik, önemli bir kısıtlılık olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, geniş bir hasta popülasyonunda ileri yaş ve erken yaş KY gruplarının detaylı bir şekilde karşılaştırılmış olmasıdır. Ayrıca, tedavi dozları ve sağkalım arasındaki ilişkinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, çalışmayı literatürdeki benzer çalışmalardan farklı bir konuma taşımaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma retrospektif bir tasarıma sahip olduğundan, elde edilen veriler arasındaki neden-sonuç ilişkisini kesin olarak belirlemek mümkün değildir. İkinci olarak, ileri yaş grubunda daha düşük tedaviye uyum veya yan etkilerin görülme sıklığı gibi faktörlerin değerlendirilmemesi, sonuçların yorumlanmasını sınırlayabilir. Ayrıca, çalışmanın tek merkezli olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir.

Klinik Uygulamalar ve Geleceğe Yönelik Öneriler

Bu çalışma, KY hastalarında yaşa bağlı farklılıkların klinik ve tedavi yaklaşımlarını şekillendirmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İleri yaş KY hastalarında tedavi hedeflerine ulaşmanın sağkalıma olumlu etkisi dikkate alındığında, bu hasta grubunda daha bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, yaşlı hastalarda ilaç toleransını artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve yan etkilerin etkin yönetimi, tedaviye uyumu artırabilir.

Gelecekteki çalışmaların, ileri yaş KY hastalarında optimal tedavi dozlarını ve yan etki yönetimini daha iyi anlamak için prospektif ve çok merkezli tasarımlara odaklanması önerilmektedir. Ayrıca, bu hasta grubunda yeni farmakolojik ajanların etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesi, klinik pratiği yönlendirmede faydalı olacaktır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, ileri yaş KY hastalarının klinik ve tedavi profillerini detaylı bir şekilde analiz ederek, bu hasta grubunun özel ihtiyaçlarına dikkat çekmiştir. Bu bulgular, KY hastalarında yaşa bağlı farklılıkları ele alan güncel literatürle uyumludur. Bu alanda yapılan çalışmalar, yaşla birlikte kardiyovasküler

sistemde meydana gelen fizyolojik değişikliklerin ve komorbidite profilindeki farklılıkların klinik yaklaşımları etkilediğini göstermiştir. Elde edilen bulgular, ileri yaş KY hastalarının tedavisinde daha bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini

vurgulamakta ve sağkalımı iyileştirme çabalarının önemini ortaya koymaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. Vol. 21, Nature Reviews Cardiology. Nature Research; 2024. p. 717–34.
2. Tascilar K. Why has the incidence of heart failure decreased by half in Türkiye? Vol. 35, The Lancet Regional Health - Europe. Elsevier Ltd; 2023.
3. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Vol. 13, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2016. p. 368–78.
4. Palazzuoli A, Ruocco G, Gronda E. Noncardiac comorbidity clustering in heart failure: an overlooked aspect with potential therapeutic door. Vol. 27, Heart Failure Reviews. Springer; 2022. p. 767–78.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–847.
6. Packer M, Metra M. Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for describing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction. Vol. 22, European Journal of Heart Failure. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1759–67.
7. Felker GM, Shaw LK, O'connor CM, Durham F, Carolina N. A Standardized Definition of Ischemic Cardiomyopathy for Use in Clinical Research. 2002.
8. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. Vol. 27, Heart Failure Reviews. Springer; 2022. p. 337–44.
9. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Vol. 18, European Journal of Heart Failure. John Wiley and Sons Ltd; 2016. p. 242–52.
10. Khan SA, Ghosh P. Management of atrial fibrillation in older patients. J Pak Med Assoc. 2002;52(12):566–9.
11. Alagiakrishnan K, Banach M, Jones LG, Ahmed A, Aronow WS. Medication management of chronic heart failure in older adults. Drugs Aging. 2013 Oct;30(10):765–82.
12. Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K, Petrovic M, Tournoy J, Vandenbriele C, et al. Guideline-Directed Medical Therapies for Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction in Older Adults: A Narrative Review on Efficacy, Safety and Timeliness. Vol. 40, Drugs and Aging. Adis; 2023. p. 691–702.
13. Sukumar S, Orkaby AR, Schwartz JB, Marcum Z, Januzzi JL, Vaduganathan M, et al. Polypharmacy in Older Heart Failure Patients: a Multidisciplinary Approach. Vol. 19, Current Heart Failure Reports. Springer; 2022. p. 290–302.
14. Mickelson RS, Holden RJ. Medication management strategies used by older adults with heart failure: A systems-based analysis. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2018 Jun 1;17(5):418–28.
15. Cobretti MR, Page RL, Linnebur SA, Deiningner KM, Ambardekar A V., Lindenfeld JA, et al. Medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure. Clin Interv Aging. 2017 Apr 12;12:679–86.

16. Orso F, Herbst A, Pratesi A, Fattirolli F, Ungar A, Marchionni N, et al. New Drugs for Heart Failure: What is the Evidence in Older Patients? Vol. 28, Journal of Cardiac Failure. Elsevier B.V.; 2022. p. 316–29.
17. Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. Vol. 32, Canadian Journal of Cardiology. Pulsus Group Inc.; 2016. p. 1140–7.
18. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24:442–63.
19. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):351–66.
20. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366:2005–11.