

KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF İLAÇLAR:

Amerikan Kalp Derneği'nden Bilimsel Açıklama

Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure:

A Scientific Statement From the American Heart Association

(www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIR.0000000000001110)

Çeviri: Dr selim Tanyolaç – Damla Koca - Dr Rasim Enar

Editörler: Dr Sinan Tanyolaç – Damla Koca

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) geleneksel tıbbın standart inançlarına uymayan tıbbi uygulamaları, ürünleri veya sistemleri tanımlamak için geleneksel olarak kullanılmıştır. Bu geleneksel olmayan stratejileri uygulamaya yönelik yaklaşımlar farklılık gösterebilir. Tamamlayıcı tedavi, geleneksel tıpla kombinasyon halinde kullanılan ana akım olmayan bir yaklaşımdır, oysa alternatif yaklaşım, geleneksel tedavinin tamamen yerini alır¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde satılan CAM ürünlerine ilişkin federal rehberlik ve düzenleme eksikliği vardır ve bu ajanlara artan popülariteyle tüketiciler kolayca erişebilmektedir.

- KY'li hastaların >%30'unun TAT kullandığı ve 5 hastadan 1'inin yıllık olarak bitkisel tedavi kullandığı tahmin edilmektedir¹⁻³. Sözde etkinliklerine ilişkin yanlış kanılar, bu ürünlerin popülaritesini büyük ölçüde yönlendirirken, yan etkiler yeterince vurgulanmamıştır ve yeterince bildirilmemiştir. Ayrıca, reçetesiz satılan CAM ürünlerini satın alan hastalar sıklıkla, birlikte kullanıldıklarında ciddi ilaç etkileşimlerine yol açabilen reçeteli ilaçlar alırlar. Kamu tüketicilerinin CAM'a düzensiz erişimi olduğundan, halkı ve klinisyenleri bu ürünler hakkında eğitmek bir öncelik olmaya devam etmektedir.

Bu bilimsel beyan hastalara, genel halka, doğrudan veya dolaylı olarak KY hastalarını yöneten tüm sağlık uzmanlarına ve uygulamada alternatif terapötik yaklaşımlar ve geleneksel olmayan tıp kullananlara yöneliktir. İfade 2 ana odak alanını içerir: (1) KY hastalarında TAT tedavisinin etkinliğine dair kanıtların gözden geçirilmesi ve (2) KY tedavisi ile CAM etkileşimleri ve CAM tedavisinin KY'nin ilerlemesi üzerindeki olumsuz etkileri. (3) KY hastalarında CAM tedavisinin güvenliğinin gözden geçirilmesi. Yazım grubu, klinik uygulama ve TAT araştırmalarında ve nutrasötiklerin [£] (nutraceuticals) federal düzenlemesi hakkında uzmanlığa ve bilgiye sahip kardiyologlar, bilim adamları, eczacılar ve bir pratisyen hemşireden oluşmaktadır.

£- "**Nutrasötikler**"- ABD'de Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nın yetkisi altında FDA tarafından diyet takviyeleri ve gıda katkı maddeleri ile aynı kategoride bulundukları için büyük ölçüde düzenlemeye tabi değildir. Bir nutrasötik veya biyosötik, fizyolojik faydalar iddia eden farmasötik bir alternatiftir. İlaç sektöründe bir tanımı da: Tıbbi etkiye sahip gıda özlerinin, insan sağlığı için farklı formlarda sunulmasıdır.

KÜRESEL KULLANIM VE SOSYAL SAĞLIĞIN BELİRLEYİCİLERİ

CAM dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tahmini uluslararası yaygınlık, %10 ile %76 arasında önemli ölçüde değişmektedir⁴. 51 ülke ve 6 kıtayı temsil eden 231 çalışmanın 2020'de yapılan sistematik incelemesi, CAM kullanma nedenlerinde kıtasal benzerlikler ve farklılıklar olduğunu gösterdi⁴. TAT, dünyanın bazı bölgelerinde, özellikle Amerika'da, algılanan faydalar ve güvenlik profilleri ve geleneksel ilaçlardan memnuniyetsizlik nedeniyle desteklenmiştir. Bazı kesimler satın alınabilirlik ve erişilebilirlik için TAT'ı desteklese de, diğerleri bütüncül bakımın bir parçası (holistic care) olarak bireysel sağlık üzerinde daha fazla kontrol sağlamak için TAT'ı destekleyebilir. Bazı ülkelerde, sosyal ağlar TAT için önemli bir destekleyici faktördür ve hekimlerin tavsiyeleri altında dahil edilebilir. CAM kullanımı gelenek ve inançlardan da etkilenebilir⁴. Amerika Birleşik Devletleri'nde, CAM kullanımı Beyaz bireylerde Siyah bireylere göre^{5,6} ve sağlık bakım kalitesini daha yüksek olanlara kıyasla düşük olarak algılayan hastalarda daha yüksektir⁵.

Üniversite mezunlarının da daha az eğitilmiş olanlara göre CAM kullanma olasılıkları daha yüksektir^{5,6}. Ancak bu eğilimler dikkate değer olsa da, en önemli bulgu, hastaların yarısının devam eden TAT kullanımlarını sağlık uzmanlarıyla paylaşmamasıdır⁵. ABD'li KY hastalarında CAM kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır. Bir çalışmaya Ohio'daki 8 tıp merkezinden KY'li yaşlı hastalar dahil edildi⁷. Bu çalışmada, Beyaz hastaların diğer ırklara ve etnik kökenlere kıyasla vitaminler de dahil olmak üzere reçetesiz satılan ilaçları kullanma olasılığı daha yüksekti ancak bitkisel tedaviler kullanılmıyordu⁷. Diğer demografik özellikler açısından CAM kullanımında anlamlı bir fark gözlenmedi⁷. Bununla birlikte, bir kardiyolog tarafından bakım alınması, hem reçetesiz satılan ilaçların hem de bitkisel tedavilerin önemli ölçüde daha yüksek kullanımı ile ilişkilendirilmiştir⁷. Aynı şekilde, Michigan'da yapılan tek merkezli bir çalışma, hastaların cinsiyeti, ırkı veya etnik kökeni arasında TAT kullanımında anlamlı bir fark tespit etmemiştir³. Daha fazla kültürel çeşitliliğe ve göçe sahip diğer bölgelerden alınan sonuçların daha yüksek TAT kullanım sıklığı gösterip göstermeyeceği açık değildir.

- KY hastalarının bakım kalitesini artırmak ve olası olumsuz etkileri önlemek için, her hasta karşılaşmasında TAT kullanımı hakkında bilgi almak ihtiyatlı bir davranıştır.

TAT kullanımına yönelik uluslararası ve ulusal eğilimler olmasına rağmen, her bireyin TAT kullanımı lehinde ve aleyhinde farklı nedenleri olabilir.

- Sağlık uzmanları, KY için kılavuza yönelik tıbbi tedavi ile birlikte kullanımın riskleri ve yararları hakkında eğitim sağlamaktan sorumludur⁸. Hastalar ve klinisyenler arasındaki ortak karar alma, hasta hedeflerini vurgulayabilir ve istendiğinde TAT'ı bakım planına güvenli bir şekilde entegre etmenin yollarını belirleyebilir.

Klinik Uygulama için Düşünceler

1. Sağlık profesyonellerinin, her klinik ziyarette hastalarıyla TAT kullanımı hakkında bilgi almaları şiddetle tavsiye edilir.
2. Sağlık profesyonelleri, hastalarla ortak bir karar verme modeli kullanarak TAT'ın etkileşimlerini, yararlarını ve yan etki profilini ve kılavuza dayalı tıbbi tedaviyi tartışmayı düşünmelidir.

CAM DENETİMİ VE DÜZENLEMESİ

CAM ürünlerinin ABD FDA tarafından düzenlenmesine ilişkin endüstri kılavuzu, ABD'de artan CAM kullanımına ve CAM'lerde kullanılan bileşenlerin Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası veya Halk Sağlığı Hizmeti Yasası kapsamında federal kurumlar tarafından düzenlemeye tabi olup olmadığı hakkında algılanan kafa karışıklığına yanıt olarak CAM ürünlerinin ABD FDA tarafından düzenlenmesine ilişkin endüstri kılavuzu 2006'da yayınlandı⁹.

Bu kanunlar, CAM terapisine veya uygulamasına bağlı olarak, bir CAM terapisinde veya uygulamasında kullanılan bir ürünün biyolojik ürün, kozmetik, ilaç, cihaz veya gıda (gıda katkı maddeleri ve diyet takviyeleri dahil) olarak düzenlemeye tabi olabileceğini ve hiçbir CAM ürününün bundan muaf tutulamayacağını belirtir.

CAM terapileri 4 alana ayrılır: biyolojik temelli uygulamalar, enerji terapileri, manipülatif ve vücut temelli yöntemler ve zihin-vücut tıbbı. Bir zamanlar beşinci alan olarak kabul edilen alternatif tıbbi sistemler, yukarıda belirtilen alanlarda bulunan bileşenleri kullandıkları için artık ayrı bir kategori olarak kabul edilmektedir.

- Biyolojik bazlı ürünler arasında (bunlarla sınırlı olmamak üzere) bitkiler, hayvan türevli özler, vitaminler, mineraller, yağ asitleri, amino asitler, proteinler, prebiyotikler* ve probiyotikler†, tüm diyetler ve "fonksiyonel gıdalar" yer alır.

* Kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini, aktivitesini veya her ikisini seçici olarak uyarak konakçıyı faydalı bir şekilde etkileyen sindirilmeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanır.

† Konakçı hayvanın bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek faydalı bir şekilde etkileyen canlı mikrobiyal gıda takviyeleri olarak tanımlanır.

Bir ürünün kullanım amacı, nasıl düzenleneceği konusunda merkezi bir rol oynar ve bu alandaki birçok biyolojik bazlı ürün, Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası veya Halk Sağlığı Hizmeti Yasası kapsamındaki yasal ve düzenleyici gerekliliklere tabidir. Örneğin, bir hastalığı tedavi etmeye yönelik bir botanik, genel olarak bir ilaç olarak düzenlenir, vücudun yapısını etkilemek için ağızdan alınan bir besin takviyesi olarak düzenlenir, oysa ki gıdayı tatlandırmak için kullanılan başka bir tanesi, bir gıda veya gıda katkı maddesi olarak düzenlenecektir. Aynı şekilde probiyotikler, ürünlerin kullanım amaçlarına bağlı olarak diyet takviyeleri, gıdalar veya ilaçlar olarak düzenlenebilir.

- Amerika Birleşik Devletleri'nin resmi Homeopatik Farmakopesinde (resmi Ulusal Formüller), biyolojik bir ürün, hastalığın teşhisi, iyileştirilmesi, hafifletilmesi, tedavisi veya önlenmesinde kullanılması ve vücudun yapısını veya işlevini etkilemesi amaçlandığında ilaç olarak tanımlanır.
- *Yeni bir ilaç*, etiketinde belirtilen kullanımlar için genel olarak güvenli ve etkili olarak kabul edilmeyen bir ilaç olarak tanımlanır. Tüm biyolojik ürünler, üretim için etkin bir lisans gerektirir; ambalajlarında ürünün adı, üreticinin adı ve adresi ve ürünün son kullanma tarihi açıkça belirtilir.
- Ürünü ilaç tanımına tabi kılan iddialar olmadıkça yiyecek veya içecek eşyaları *gıda* olarak kabul edilir. 1994'te Kongre tarafından kabul edilen Takviye Edici Diyet Sağlık ve Eğitim Yasası ¹⁰ "diyet takviyesi" terimini oluşturdu ve bu ürünlerin gıdalar gibi düzenlenmesini şart koştu (**Destek Tablo 1**). Bir ürün, belirli bir durumu tedavi etmek için kullanılıyorsa *ilaç* olarak kabul edilirken, bir şekilde sağlığı korumak için verilirse bir *besin takviyesi* olarak düzenlenir.
- Tüm diyet takviyeleri, aşağıdakileri içeren etiketleme gerektirir: (1) kimlik beyanı (besin takviyesinin adı), (2) içindekiler beyanının net miktarı (besin takviyesinin miktarı), (3) beslenme etiketi, (4) içindekiler listesi ve (5) üreticinin, paketleyicinin veya distribütörün adı ve iş yeri¹¹.

Ayrıca, Takviye Edici Diyet Sağlık ve Eğitim Yasası kılavuzlarına göre, üreticilerin yanlış markalı veya tağşişli ürünleri pazarlaması yasaktır¹².

Üreticiler, ürünlerinin saflığından ve güvenliğinden sorumludur; ancak, daha önce belirtildiği gibi, FDA, besin takviyesi ürünlerini piyasaya sürülmeden önce güvenlik ve etkinlik açısından inceleme yetkisine sahip değildir¹³. Üretim süreci FDA tarafından denetlenmediği için, sağlık uzmanları ve hastalar, içerik güvenliğini sağlamak için dikkatli ve özenli davranmalıdır. Zarar verme potansiyeline sahip ve bugün satın alınabilecek bir besin takviyesine ilgili bir örnek, kırmızı maya pirinç takviyesidir. 1998'de FDA, kırmızı maya pirinci takviyesinin önemli miktarda monacolin K (yani lovastatin) içerdiğini belirledi ve bu ürünün onaylanmamış bir ilaç olduğunu belirledi ve yasal işlem başlatıldı¹⁴. RYR takviyeleri, yalnızca eser miktarda monacolin K içeriyorsa satılabilir. Ancak 28 marka RYR takviyesindeki monacolinK miktarını değerlendiren yakın tarihli bir çalışmada, %21'inin onaylanmamış bir ilaç aralığında değerlendirilebilecek miktarlara sahip olduğu bulundu¹⁵. Bazı ürünlerde 10 mg lovastatine benzer seviyeler vardı. Ayrıca RYR ürünleri, böbrek hasarına yol açabilen bir kirletici (sitrinin) içerebilir. Herhangi bir diyet takviyesi önermeden veya satın almadan önce, belirli

üreticilerin gerçek ek içeriğini belirleyen tüketici web sitelerini gözden geçirilmesi önerilir^{16,17}.

ABD Farmakopesi, Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaçlar ve ayrıca botanik ve diyet takviyeleri için kalite, miktar, saflık, dayanıklılık, paketlenme ve etiketleme standartlarına uygunluğu sağlayan standartlar oluşturmuştur. Pek çok besin takviyesi, ABD Farmakopesi [¥] unvanını elde etmemiştir, ancak belirli takviyeler ve üreticiler kalifiye olmuştur ve doğrulama web sitelerinde bulunabilirler¹⁸.

[¥] **Farmakopesi** ('Pharmacopeia');- tıbbi ilaçların dozları, formülleri ve kullanımlarını içeren listelere ait bilgilerin bulunduğu kitap. İlaç üretiminde kullanılır. Yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken kuralları ve yöntemleri içerir.

- Zihin-vücut tıbbı da CAM alanı altında kabul edilir. Zihin-beden tıbbı “tipik olarak gevşeme, hipnoz, görsel imgeleme, meditasyon, yoga, biofeedback, tai chi, qi gong, reiki, bilişsel davranışçı terapiler, grup desteği, otojenik eğitim ve maneviyat gibi sağlığı geliştirdiği düşünülen müdahale stratejilerine odaklanır⁹.
- Bu alan tipik olarak Takviye Edici Diyet Sağlık ve Eğitim Yasası veya Halk Sağlığı Hizmeti Yasası kapsamında düzenlenmez, ancak biyolojik geri bildirim makineleri gibi belirli ekipman türleri kullanılırsa bunlar FDA içtihatları kapsamına girebilir¹⁰.
- Kenevir veya esrar ve geleneksel Çin tıbbı diğer bitki bazlı ürünlerdir, KY ^{19,20}’de de kullanılmış olan ancak diğer CAM ajanları ile karşılaştırıldığında FDA yönetmeliğindeki farklılıklar göz önüne alındığında bu bilimsel bildirimde ele alınmayacaktır. Esrarın tıbbi kullanımı, eyaletler ile birlikte kısmen FDA tarafından düzenlenmektedir ve bu nedenle, bu ürünün yasal kullanımı coğrafyaya bağlı olarak değişebilir ²¹.

Ancak, KV sağlığı üzerinde tıbbi marijuana ve eğlence amaçlı kenevirin kullanımına ilişkin yönetmeliğin ele alındığı ve mevcut literatürü derinlemesine tartıştığı yakın tarihli bir AHA bilimsel bildirisi yayımlandı¹⁹.

- Geleneksel Çin tıbbı da son zamanlarda KY’de ek tedavi olarak potansiyel faydaları açısından araştırılmıştır²⁰. Bununla birlikte, bu tür bir terapi, etkinliği ve güvenliği belirlemeye çalışırken belirsizliği arttıran, karmaşık bireyselleştirilmiş dozlara sahip düzinelerce aktif bileşen içerebilen bir formülasyon olarak sağlanır²². Şu anda FDA, özel olarak bir formülasyon veya geleneksel Çin tıbbı olarak CAM hakkında herhangi bir rehberlik sağlamamaktadır⁹. Bu konuda herhangi bir önemli değerlendirme yapılmadan önce daha fazla veri ve açıklığa ihtiyaç duyulacaktır.

Klinik Uygulama ve Halk Sağlığı Girişimleri için Düşünceler:

Üretim süreci FDA tarafından fazla görülmediğinden, sağlık uzmanları ve hastalar, CAM düşünülürse mevcut federal gözetim ve düzenleme eksikliğinin farkında olmalıdır.

GÜVENLİK VE TOKSİSİTE POTANSİYELİ

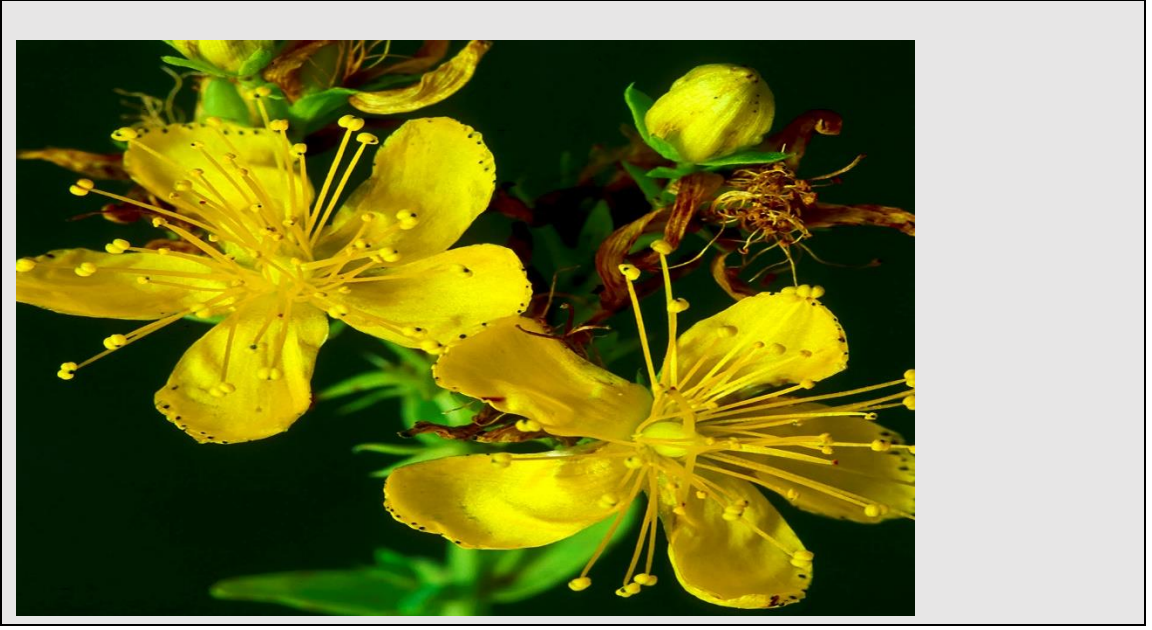
Diyet takviyeleri, hem etkinlik hem de güvenlik sağlamak için faz 1 ila 3 klinik deneylerinde sıkı testlere tabi tutulan farmasötik maddelerle aynı katı gerekliliklerle düzenlenmez. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA 'MedWatch programı' hastalardan ve sağlık uzmanlarından reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlarla ilgili güvenlik raporları alabilir ve gerektiğinde güvenlik uyarıları yayımlayabilir²³. Ciddi olumsuz olaylara ilişkin bir veri tabanının sürdürülmesi, önemli güvenlik endişelerinin belirlenmesine ve yönetilmesine yardımcı olabilir.

- TAT ajanları, direk organ toksisitesi veya ilaç-ilac etkileşimleri yoluyla toksisiteye neden olabilir.
- Örneğin 'kava', batı Pasifik adalarına özgü bir bitki olan Piper methysticum'dan yapılır. Güney Pasifik'te kava, Batı toplumlarında alkolün nasıl tüketildiğine benzer şekilde, rahatlamayı teşvik etmek için törenlerde sosyal olarak bir içecek olarak tüketilir. Kava'nın stresi, kaygıyı ve uykusuzluğu azalttığı düşünülmektedir ve çay, kapsül, toz veya sıvı formda alınabilir. Bununla birlikte, karaciğer toksisitesine yol açmasıyla ilgili birçok rapor çıkması sebebiyle FDA'dan bir uyarı almış ve Almanya, İsviçre, Fransa, Kanada ve Birleşik Krallık da dahil olmak üzere birçok ülkede kullanımı yasaklanmış veya kısıtlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan diyet takviyelerinin ve ilişkili toksisitelerin bir listesi Ek Tablo 2'de bulunabilir.
- 'St. John's wort', aynı zamanda sitokrom P450 sisteminin (CYP izoenzim3A) güçlü bir indükleyicisi olan bir CAM ajanıdır ve böylece varfarin, simvastatin, metadon, kalsinörin inhibitörleri ve diğerleri dahil olmak üzere birçok yaygın ilacın plazma konsantrasyonlarını azaltabilir²⁴.

Kava- Pasifik Adaları'nın bir ürünüdür. Kava adı, 'acı' anlamına gelen Tongan ve Marquesan'dan gelmektedir; kava için diğer isimler arasında 'awa, 'ava, yaqona veya yagona, sakau, seka ve malok veya malogu bulunur.



St. John's wort' - Sarı kantaron, **Kılıç otu**, Mayasıl otu ve Koyunkıran adlarıyla da bilinir. Sarı kantarongiller familya'sındaki Hypericum cinsinin çiçekli bitki tip türüdür. Dünyanın birçok yerinde bulunan bir bitkidir.



KY 'DE KLİNİK ETKİNLİK

Çeşitli CAM ajanlarının kullanımı, KY hastalarının gözlemsel çalışmalarında ve klinik çalışmalarında incelenmiştir. Bazı raporlarda, spesifik CAM ajanlarının kullanımı KY semptomlarında, fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde ve majör advers kardiyak olay sonuçlarında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. TAT ajanlarının standart kılavuza yönelik tıbbi tedavinin yerini almaması veya değiştirmemesi gerekmesine rağmen, KY klinisyenleri CAM ajanlarının KY hastalarındaki klinik etkilerine aşina olmalıdır (**Ek Figür 1**); çünkü bu ajanlar KY ve KY olmayan durumların tedavisinde kullanılabilir ve hastalar sağlık profesyonellerinin tavsiyesinden bağımsız olarak bu ajanları almayı tercih edebilirler. Bu bölümde ve **Tablo 1**'de yaygın olarak kullanılan CAM ajanlarının klinik etkinliğine ilişkin kanıtlar gözden geçirilmektedir.

Alkol

Alkol tüketiminin KY üzerindeki etkisi, büyük ölçekli randomize çalışmalarda incelenmemiştir. Gözlemsel veriler, düşük ila orta miktarlarda alkolün, kalp yetersizliği geliştirme riskinde azalma^{25,29,30,32} ve cinsiyete göre farklı risk azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir³¹.

- Amerikalılar için 2020–2025 tarihli ABD Beslenme Yönergeleri, ölçülü alkol alımını erkekler için 1 günde ≤ 2 içki ve kadınlar için günde ≤ 1 içki olarak tanımlar¹³⁵.

Bu gözlemsel çalışmalarda düşük ila orta düzeyde alkol alımının tanımları değişken olmuştur, bu da fayda ile ilişkilendirilecek herhangi bir eşik tüketim seviyesinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

- GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca- HF*) araştırmasının bir alt çalışmasında, günde en az 3 kadeh şarap tüketenlerin, daha az miktarda ve daha seyrek içenlere kıyasla en düşük depresyon skorlarına ve en iyi sağlık durumu algısına sahip olduğu görüldü²⁷. Öte yandan, alışılmış alkol tüketimi veya kötüye kullanımı, alışkanlıkla veya aşırı tüketilirse daha düşük dozlarda bile kardiyotoksikite sonucu kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir (bir sonraki bölümdeki Alkol'e bakınız).

Coenzyme Q10/ Ubiquinone/ Ubiquinol

Koenzim Q10 (CoQ10) doğal olarak düşük miktarda organ etlerinde ve yağlı balıklarda bulunur ve oksidatif fosforilasyon dahil birçok biyolojik yolda kofaktördür. KY, ATP'nin tüketildiği bir duruma yol açtığı için, CoQ10'un eksojen uygulamasının metabolik fayda sağladığı varsayılmıştır¹³⁶. Araştırmacılar, küçük ölçekli çalışmalarda SV ejeksiyon fraksiyonunu³⁷ ve yaşam kalitesini⁴⁶ düzelterek CoQ10 takviyesinin ılımlı bir faydasını bulmuşlardır. 420 KY hastasının olduğu CoQ10'un en geniş randomize çalışması olan Q-SYMBIO (*Coenzyme Q10 as Adjunctive Treatment of Chronic Heart Failure With Focus on Symptoms, Biomarker Status [Brain-Natriuretic Peptide], and Long-Term Outcome [Hospitalizations/Mortality]*) çalışmasında, CoQ10 tedavisi, plaseboya kıyasla 6 dakikalık yürüme mesafesinde veya NT pro-B tipi natriüretik peptid seviyelerinde herhangi bir anlamlı değişiklik ile ilişkili bulunmadı ancak NYHA fonksiyonel sınıfında önemli bir düzelme ve 2 yılda majör kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkili bulundu (tehlike oranı [HR], 0,50 [%95 GA, 0,32–0,80]; P=0,003)⁴³. Ayrıca, daha yeni bir literatür analizinde, CoQ10 tedavi tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma ile ilişkilendirilmiştir¹³⁷. Bununla birlikte, herhangi bir kesin sonuca varılmadan önce daha büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Bu nedenle, CoQ10 takviyesi şu anda KY'de belirsiz bir değere sahiptir ^{36–39,90}.

Tablo 1. Tamamlayıcı ve Alternatif ilaçların kalp yetersizliği üzerine etkinlik çalışmaları.

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Alkol (Ayrıca Tablo 2'de)	Orta dozlar, yüksek yoğunluklu	Meta-analizler:	KY gelişme riskinde azalma ile ilişkili olarak,			Diüretiklerin ve vazodilatörlerin	Kızarma, konfüzyon, duygusal değişkenlik,	Teratojenik Anne karnında	Uygulanamaz

listelenm iştir: Advers etkiler ve Etkileşiml er)	lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein , kolesterol oksidasyon u, trombosit agregasyon u ve adezyonu, fibrinoliz ve enflemasy on üzerinde faydalı etkiler dahil olmak üzere süreçler ve biyolojik belirteçler üzerinde çoklu etkilere sahip olabilir. Polifenolle r (örneğin şarap) içeren alkol ürünleri, endotel fonksiyonu nu iyileştirme k, oksidatif stresi azaltmak ve trombosit agregasyon unu azaltmak dahil olmak üzere ek kardiyopro tektif etkilere sahip olabilir. Aksine, yüksek doz seviyeleri oksidatif stresin, trigliseritle rin ve bazı adezyon molekülleri nin artmasına neden olabilir.	Padilla ve ark, 2010 ²⁵ RKÇ'in subanaliz leri: Aguilar ve ark, 2004 ²⁶ Gözlems el: Cosmi ve ark, 2015 ²⁷ Djousse ve ark, 2008 ²⁸ Djousse ve ark, 2007 ²⁹ Bryson ve ark, 2006 ³⁰ Walsh ve ark, 2002 ³¹ Abramso n ve ark, 2001 ³² Cooper ve ark, 2000 ³³	haftada 8-14 bardak tüketen erkeklerde ve haftada 3-7 bardak tüketen kadınlarda en düşüktür. Haftada 5-7 içki tüketimi ile azaltılmış KY vakası ilişkisi, ancak fayda koroner arter hastalığı olan bireylerle sınırlı olabilir. Hafif ila orta derecede alkol tüketimi olan hipertansif erkek doktorlarda azalmış KY vakası ilişkisi. Seyrek ve hafif ila orta derecede alkol tüketimi, %10-%23 daha düşük KY riski ile ilişkilidir. Düşük ila orta düzeyde alkol tüketimi ≥65 yaşındaki toplum içinde yaşayan yetişkinler arasında daha düşük KY riski ile ilişkilidir. Hafif ila orta derecede alkol tüketimi iskemik SV disfonksiyonu olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin azalmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir. Başlangıçta veya MI'den sonra hafif ila orta düzeyde tüketim, MI'den sonra			etkisini azaltabilir.	algısal ve duyusal bozukluklar, bayılmalar, koordinasyo n eksikliği ve yürümede güçlük, merkezi sinir sistemi depresyonu, uyuşukluk, solunum depresyonu, hipotermi, hipoglisemi, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı Kronik ağır tüketim; bağımlılık, yetersiz beslenme, amnezi, bunama, uyuklama, kardiyomiyo pati, hepatotoksis ite ve siroz, pankreatit, hipomagnez emi, iskelet miyopatileri, Wernicke ensefalopati si, Korsakoff psikozu, kronik serebellar sendrom, ağız kanseri, özefagus kanseri, farinks kanseri, larinks kanseri ve karaciğer kanseri yol açabilir. Kronik kullanım; tüm nedenlere bağlı ölüm, iskemik inme ve hipertansiy onda artmış risk ile ilişkilidir.	alkole maruz kalan bebekler de ve çocuklar da spontan düşük, fetal alkol sendrom u, nörolojik ve psikolojik disfonksi yon riski ile ilişkilidir. Alkol anne sütüne geçer. Anormal psikomot or gelişime, bebeğin uyku- uyanıklığı nın bozulma sına, anne sütü üretimin de azalmaya neden olabilir.	
--	---	--	---	--	--	--------------------------	--	---	--

			SV işlev bozukluğu olan hastalarda hastaneye yatmayı gerektiren KY gelişme riskini değiştirmedir. İlimli şarap tüketimi, daha iyi sağlık durumu algısı, daha az sıklıkta depresif semptomlar, vasküler inflamasyonun daha düşük plazma biyobelirteçleri ile ilişkilidir.						
Ko-enzim Q10 CoQ10 Ubikinon (oksitlenmiş form) Ubikinol (indirgenmiş form)	Antioksidan Hücre zarı stabilizatörü Oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere birçok metabolik yolda kofaktör	Meta-analiz: Khan ve ark, 2021 ³⁵ Lei and Liu, 2017 ³⁶ Madman ve ark, 2014 ³⁷ Fotino ve ark, 2013 ³⁸ Sander ve ark, 2006 ³⁹ Sistematiğin incelemesi: Jafari ve ark, 2018 ⁴⁰ Rosenfeldt ve ark, 2003 ⁴¹ RKÇ: Zhao ve ark, 2015 ⁴² Mortensen ve ark, (Q-	Plazma konsantrasyonu, mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Plasebo ile karşılaştırıldığında takviye ile mortalitede azalma. Kötüleşen KY, kardiyovasküler ölüm, mekanik destekli implantasyon veya acil kardiyak transplantasyondan kaynaklanan planlanmamış hastanede kalış süresinde azalma. 2 yılda NYHA sınıfında önemli iyileşme. Plasebo ile karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesinde iyileşme. Yaşam kalitesinde iyileşme. Alt grup RKÇ verileri, KY'li hastalarda	Önemli bir zararı yok	SVEF veya egzersiz kapasitesi üzerinde net bir etkisi yok. Plaseboya kıyasla 3 aylık oral CoQ10 uygulamasından sonra kronik SV işlev bozukluğu olan hastalarda LV sistolik işlevinde veya yaşam kalitesinde iyileşme yok.	Vazodilatörler ile kan basıncının düşürmenin aditif etkileri olabilir. Varfarinin antikoagülan etkilerini azaltabilir. Statin tedavisi teorik olarak CoQ10 seviyelerini düşürebilir.	Genellikle iyi tolere edilir. En yaygın yan etkiler gastrointestinaldir (<%1).	Preeklampsi riskini azaltma potansiyeline sahip günde iki kez 100 mg dozda gebelikte güvenlik kanıtı. Laktasyonda kullanım riskine ilişkin yetersiz bilgi.	Organ etlerinde, yağlı balıklarda, soya fasulyesi yağında az miktarda bulunur.

		SYMBIO) 2014⁴³ Khatta ve ark, 2000⁴⁴ Watson ve ark, 1999⁴⁵ Hofman-Bang ve ark, 1995⁴⁶ Morisco ve ark, 1993⁴⁷ Gözlemsel: Molyneux ve ark, 2008⁴⁸	LVEF'de iyileşme olduğunu gösteriyor. Geleneksel KY tedavisi alan hastalarda KY kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışta azalma. Atriyal fibrilasyon epizotlarında azalma.						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(Devam ediyor)

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları : olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik , laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
D-Riboz	ATP'nin yenilenmesini artırır	RKÇ: Omran ve ark, 2003⁵⁰ Gözlemsel: Bayram ve ark, 2015⁵¹ MacCarter ve ark, 2009⁵²	Kişinin algıladığı yaşam kalitesinde iyileşme. Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon parametrelerinde iyileşme. Kardiyopulmoner egzersiz testinde ventilasyon etkinliğinde, pik oksijen tüketiminde ve oksijen verimliliğinde iyileşme Ekokardiyografik dokuda iyileşme Doppler hızı	Önemli bir zararı yok		Büyük etkileşim yok	Genellikle iyi tolere edilir Bildirilen yan etkiler arasında gastrointestinal, baş ağrısı, hipoglisemi yer alır.	Hamilelik ve emzirme döneminde kullanıma ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur.	Kırmızı et, kümes hayvanları, balık, fındık, süt ürünleri gibi birçok gıdada doğal olarak bulunur.

D Omega-3 yağ asitleri	Potansiyel mekanizmalar arasında asil-koenzim A inhibisyonu, artmış hepatik mitokondriyal ve peroksizomal β -oksidasyonu, azalmış hepatik lipogenez, artmış plazma lipo-protein lipaz aktivitesi yer alır.	Meta-analiz: Xin ve ark, 2012 ⁵³ Xin ve ark, 2012 ⁵⁴ Djousse ve ark, 2012 ⁵⁵ RKÇ: Djousse ve ark, (VITAL-HF) 2020 ⁵⁶ Oikonomou ve ark, 2019 ⁵⁷ Moertl ve ark, 2011 ⁵⁸ Nodari ve ark, 2009 ⁵⁹ Tavazzi ve ark, 2008 ⁶⁰ Mehra ve ark, 2006 ⁶¹ RKÇ'nin subanalizi: Ghio ve ark, 2010 ⁶²	n-3 PUFA grubunda ölüme kadar geçen süre ve ölüme kadar geçen süre veya kardiyak nedenli hastaneye yatış bileşik son noktasında önemli risk azalması. SVEF'de önemli artış; ayrıca global longitudinal strain'de iyileşme. SVEF'de doza bağımlı artış ve SV boyutlarında azalma. Enflamasyon indekslerinde azalma (yüksek hassasiyetli C-reaktif protein, ST2), ST2, tümör nekroz faktörü- α , IL-6. Alımı ile daha düşük KY olay riski. İdiyopatik dilate kardiyomiyo patide azalmış sürekli olmayan ventriküler taşikardi. VITAL-HF'de plaseboya karşı takviye ile tekrarlayan KY nedenli hastane yatışında önemli azalmaya yönelik keşif bulgusu.	Önemli bir zararı yok	İlk KY nedenli hastaneye yatış oranında önemli bir azalma yok	Vazodilatörler ile kan basıncını düşürmenin aditif etkileri olabilir.	Genellikle ölçülü olarak iyi tolere edilir; ancak daha yüksek dozlarda (≥ 4 g)atriyal fibrilasyon insidansını artırabilir. En yaygın yan etkiler karın ağrısı, mide bulantısı, ishal, halitoz, dispepsidir.	Hamile kadınlar için günde 1,4 g ve emziren kadınlar için günde 1,3 g önerilen günlük seviye veya altında tüketildiğinde gebelik ve emzirme döneminde kullanım için muhtemelen güvenlidir.	Balıklarda doğal olarak bulunur
-------------------------------	--	---	---	-----------------------	---	---	--	--	---------------------------------

Hawthorn Crataegus spp. (Ayrıca Tablo 2 Advers Etkiler ve Etkileşimler'de listelenmiştir)	Na ⁺ /K ⁺ - ATPaz'ın cAMP'den bağımsız inhibisyonu n aracılığıyla miyokard kontraktilit esinde konsantras yona bağlı artış. Aksiyon potansiyeli ve refrakter periyodu uzatır. Endotel bağımlı ve NO aracılı bir mekanizma ile vazorelaksa syon. Serbest radikal oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla antioksidan etki.	Meta- analiz: Pittler ve ark, 2008 ⁶³ Daniele ve ark, 2006 ⁶⁴ Pittler ve ark, 2003 ⁶⁵ RKÇ: Zick ve ark, (HERB- CHF) 2009 ⁶⁶ Holuba rsch ve ark, (SPICE) 2008 ⁶⁷ Degenri ng ve ark, 2003 ⁶⁸ Tauche rt, 2002 ⁶⁹ Zapfe, 2001 ⁷⁰ Weikl ve ark, 1996 ⁷¹ Schmid t ve	Bisiklet ergometrisi kullanılarak maksimum iş yükünde önemli gelişme Egzersiz toleransında artış Basınç x kalp atış hızı ürününün azaltılması (mm Hg cinsinden sistolik kan basıncı çarpı dakikada kalp atış hızı ve 100'e bölünür) KY semptomlar ında iyileşme (örn. nefes darlığı, yorgunluk, palptasyonl ar)	Başlangı çta NYHA sınıf II veya III ve SVEF ≤%40 olan KY'li 18 yaş üstü yetişkinl erde ve özellikle 6 ayın üzerind e SVEF ≤%35 olanlard a KY riskinde ilerleme potansiy eli	Alıç ile yapılan çalışmala rın çoğu minimal KYdEF tedavisi alan bireylerd e yapıldığı ndan, alıç bitkisinin KYdEF için kılavuza yönelik tıbbi tedavi üzerinde ki etkileri sınırlıdır. Crataegu s ekstre WS 1442 ile 5000'den fazla hastada yapılan RKÇ'da 16 haftalık kullanım dan sonra güvenlili ğe ilişkin yetersiz kanıt, KY veya KY nedenli hastane yatışların a	Koroner ve periferik vazodilatö rlerin teorik olarak güçlendiril mesi. Digoksin ile etkileşime ilişkin çelişkili kanıtlar. Anjiyotens in dönüştürü cü enzim inhibitörle ri ve β- blokerler ile birlikte kullanıldığı ında güvenli görünmek tedir.	Hafif ila orta dereceli yan etkilerle genellikle iyi tolere edilir Kardiyak (örneğin çarpıntı, göğüs ağrısı) Gastrointe stinal endişeler Nörolojik (örneğin, baş dönmesi, migren, baş ağrısı) Grip benzeri semptoml ar Potansiyel artmış ortostatik hipotansiy on riski Potansiyel artmış aritmi riski	Hamilelik ve emzirme dönemin de kullanımı na ilişkin yetersiz bilgi mevcutt ur.	Alıç yapraklar ında, çiçeklerin de ve meyveler inde doğal olarak bulunur.

		ark, 1994 ⁷² Leuchtgens ve ark, 1993 ⁷³ Gözlem sel: Schroder ve ark, 2003 ⁷⁴ Taucher ve ark, 1999 ⁷⁵ Prospektif kohort: Habs ⁷⁶ RKÇ'in subanalizi: Zick ve ark, 2008 ⁷⁷			atfedilebilen ölüm dahil olmak üzere azaltılmış kardiyak olayların birincil sonlanım noktasını karşılamadı. WS 1442 ve plasebo arasında yan etkiler benzerdi				
--	--	---	--	--	---	--	--	--	--

(Devam ediyor)

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
L- anjinin (Ayrıca Tablo 2'de listelenmiştir: Advers etkiler ve Etkileşimler)	NO sentezi için substrat, böylece endotel fonksiyonunu iyileştirir	RKÇ: Salmani ve ark, 2021 ⁸¹ Fontanive ve ark, 2009 ⁸² Watanabe ve ark, 2000 ⁸³ Hambrecht ve ark, 2000 ⁸⁴	24 saatlik idrar GMP atılımında ve kreatinin klirensinde önemli gelişme; tuz yükünden sonra önemli ölçüde daha yüksek idrar sodyum ve glomerüler filtrasyon hızı 4 hafta sonra endotele bağımlı vazodilatasyonda	Önemli bir zararı yok		Eşzamanlı vazodilatör, nitratlar, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanımı ile potansiyel hipotansiyon riski	Genellikle iyi tolere edilir Gastrointestinal yan etkilere neden olabilir	2 günden 8 haftaya kadar günlük 12 gram veya daha düşük dozda kullanıldığında güvenlik kanıtı Emzirme döneminde kullanıma ilişkin yetersiz bilgi mevcut	Kırmızı et, kümes hayvanları, balık, süt ürünleri dahil olmak üzere birçok gıdada doğal olarak bulunur.

			önemli iyileşme 10. haftadan sonra sol ventrikül yapısı ve işlevinde, yaşam kalitesinde önemli iyileşme NYHA sınıfında önemli gelişme						
L-Karnitin	Sitosolden mitokondriye yağ asidi taşınmasında, yağ asidi oksidasyonunda ve lipid metabolizmasında yer alır Oksidatif stresi azaltır	Meta-analiz: Song ve ark, 2017 ⁸⁵ RKÇ: Serati ve ark, 2010 ⁸⁶ Iliceto ve ark, 1995 ⁸⁷ Rizos, 2000 ⁸⁸ Anand ve ark, 1999 ⁸⁹ Anand ve ark, 1998 ⁹⁰	Mortalite oranında önemli iyileşme NYHA sınıfı, SVEF, SV boyutları, atım hacmi, kalp debisi, diyastolik dolumun ekokardiyo grafik parametreleri, serum B tipi natriüretik peptit ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit seviyelerinde önemli gelişmeler Diyastolik fonksiyonda ekokardiyo grafik indekslerde önemli iyileşme Miyokard Enfarktüsünden 1 yıl sonra Sol Ventrikül yeniden şekillenmenin zayıflaması Zirve Vo ₂ 'de ve egzersiz süresinde artış; Sol Ventrikül boyutlarında azalma	Önemli bir zararı yok	Çelişkili mortalite verileri (fayda veya etki yok)	Bildirilmedi	Genellikle iyi tolere edilir Nadir yan etkiler arasında gastrointestinal yan etkiler bulunur	Hamilelikte kullanıma ilişkin yeterli bilgi mevcut değildir. Destek dozlarının anne sütü ve mamada güvenli olduğu bildirildi Anne sütüne geçer	Gıdalarda doğal olarak bulunur, kırmızı ette en yüksek konsantrasyonlarda

Tiamin B₁ vitamini (Ayrıca Tablo 2'de listelenmiştir: Advers etkiler ve Etkileşimler)	Hücrel enerji üretimi ve Krebs döngüsünün bölümlerinin işlevi için gerekli olan koenzim, dolayısıyla ATP metabolizması için gereklidir	Meta-analiz: Jain ve ark, 2015 ⁹¹ Sistematik inceleme: DiNicola ve ark, 2013 ⁹² RKÇ: Smithline ve ark, 2019 ⁹³ Keith ve ark, 2019 ⁹⁴ Schoenenberger ve ark, 2012 ⁹⁵ Smithline ve ark, 2007 ⁹⁶ Shimon ve ark, 1995 ⁹⁷	Başlangıça kıyasla 7 günlük IV tiaminin ardından SVEF'de iyileşme; ancak uzun süreli furosemid tedavisi ve plasebo ile karşılaştırılmadı Semptomatik kronik KYdEF'de, SVEF'de anlamlı iyileşme	Önemli bir zararı yok	SVEF'deki iyileşmeye ilişkin çelişkili veriler; yaşam kalitesinde veya egzersiz kapasitesinde iyileşme yok Akut dekompanse hastalarda KY nedenli hastane yatış oranı, hastanedeki kalış süresi, dispne skoru açısından anlamlı fark yok Dispne düzelme yok	Yüksek doz loop diüretik tedavisi alan hastalarda tiaminde olası azalma	Genellikle iyi tolere edilir Nadiren dermatite veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur	Hamilelik ve emzirme döneminde kullanıma ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur.	Sığır eti, domuz eti, maya, baklagiller, kabuklu yemişler, tahıllar (yulaf, pirinç, tohumlar, buğday, tam tahıllı tahıllar), meyve, süt ürünleri dahil birçok gıdada doğal olarak bulunur.
Vitamin C Askorbik asit	Serbest oksijen radikallerini azaltır, böylece oksidatif strese karşı korur Enflamatuvar belirteçleri azaltır ve normal bağışıklık fonksiyonunun korunmasında rol oynar	Gözlemsel: Wannamethee ve ark, 2013 ⁹⁸	Daha önce MI olan ve olmayan erkeklerde önemli ölçüde daha düşük olay KY riski ile ilişkilidir	Önemli bir zararı yok	Diyetle C vitamini takviyesinin KY insidansı veya prognozu üzerinde etkisine ilişkin doğrudan bir araştırma yapılmamıştır.	Büyük etkileşim yok	Genellikle iyi tolere edilir Nadir yan etkiler arasında gastrointestinal yan etkiler bulunur	Hamile ve emziren kadınlarda önerilen günlük dozlarında muhtemelen güvenlidir (19 yaşından büyük günlük UL 2000 mg'ı aşmayan)	Meyve ve sebzelerde, özellikle turuncgillerde doğal olarak bulunur.

(Devam ediyor)

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
--------------------------------------	---------------------	---------------	---------------------	---------------------	---------------------------------------	-----------------------------	-------------	-------------------------------------	-----------

Vitamin D Ergokalsiferol (vitamin D ₂) Kalsiferol (23-hidroksivitamin D) Kolekalsiferol (vitamin D ₃) Kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol)	Gen transkripsiyonu ve protein sentezi düzenleyicisi	Meta-analiz: Wang ve ark, 2019 ⁹⁹ Jiang ve ark, 2016 ¹⁰⁰ RKÇ: Djousse ve ark, (VITAL-HF) 2020 ⁵⁶ Zittermann ve ark, 2019 ¹⁰¹ Zittermann ve ark, 2017 ¹⁰² Witte ve ark, 2016 ¹⁰³ Boxer ve ark, 2014 ¹⁰⁴ Witham ve ark, 2010 ¹⁰⁷ Schleithoff ve ark, 2006 ¹⁰⁸ Gözlemsel: Amin ve ark, 2013 ¹⁰⁹ Gotsman ve ark, 2012 ¹¹⁰ Ameri ve ark, 2010 ¹¹¹ Boxer ve ark, 2010 ¹¹² Pilz ve ark, 2008 ¹¹³ Zittermann ve ark, 2008 ¹¹⁴	25(OH)O ve interlökin-10 seviyelerinde belirgin artış; tümör nekroz faktörü-a'da önemli azalma Düşük 25(OH)D ve 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri, daha kötü NYHA sınıfı, daha kötü SV fonksiyonu, KY'ye atfedilebilen ölümler, ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir Düşük kalsitriol seviyeleri, daha yüksek kalp nakli liste durumu ve daha yüksek ölüm veya kalp nakli oranı ile ilişkilidir. 25(OH)D <25 nmol/l olan bireylerde daha büyük SV boyutları ve daha düşük fraksiyonel kısalma. Daha düşük 25(OH)D seviyeleri, artan kırılabilirlik belirteçleri ve daha düşük pik oksijen tüketimi ile ilişkilidir Takviye, bağımsız olarak azaltılmış mortalite ile ilişkilidir	Rutin takviye ile büyük zararlar yok	Başlangıçta 25-hidroksivitamin D seviyeleri <50 nmol/L (20 ng/mL) olan ≥70 yaşındaki yaşlı erişkinlerde fonksiyonel kapasitede veya yaşam kalitesinde iyileşme yok D3 vitamini takviyesi ile zirve Vo ₂ 'de veya fiziksel performansın ikincil sonuçların da iyileşme yok Mortalitede azalma yok İlk KY nedenli hastaneye yatış oranında önemli bir azalma yok	D vitamini dozlarıyla hiperkalsemi potansiyeline atfedilebilen digoksin toksisitesi riskinde artış ve dihidropiridin dışı kalsiyum kanal bloker etkinliğinde azalma Tiyazid diüretiklerin eşzamanlı kullanımı ile hiperkalsemi riskinde artış	Genellikle iyi tolere edilir	Günlük önerilen dozlarda (günlük UL 4000 IU'yu aşmayan) hamile ve emziren kadınlarda güvenlidir.	Balık, yumurta ve güçlendirilmiş süt ürünlerinin de doğal olarak bulunur.
---	--	---	---	--------------------------------------	--	--	------------------------------	--	---

		Boxer ve ark, 2008 ¹¹⁵	Takviye ile serum aldosteronu nda azalma Ekokardiyo grafik LV fonksiyonu nda ve boyutlarınd a iyileşme Eksikliği olan yaşlı hastalarda takviye ile LVEF'de önemli iyileşme NYHA sınıfında ve 6 dakika yürüme mesafesindeki iyileşme ile ilişkili 25(OH)D seviyesinin restorasyonu						
Akupunktur	Nöral uyarıları etkilediği, endorfinleri, opioidleri veya her ikisini birden saldı ve sempatiolize yol açtığı, nörotransmitterleri uyardığı düşünülmektedir.	Sistemati k inceleme : Lee ve ark, 2016 ¹¹⁶ RKÇ: Kristen ve ark, 2010 ¹¹⁷ Middlekauff ve ark, 2002 ¹¹⁸	6 dakika yürüme mesafesi, yaşam kalitesi ve azaltılmış kalp atış hızı değişkenliğinde önemli gelişme Zihinsel stres sırasında sempatik aktivasyond aki dalgalanmalar ortadan kaldırıldı	Önemli bir zararı yok	SVEF veya zirve VO2'de belirgin iyileşme yok	Bilinmiyor	Genellikle iyi tolere edilir Potansiyel olumsuz etkiler morarma, ağrı ve şişmeyi içerir	Steril prosedürlerle yapıldığında hamilelik sırasında muhtemelen güvenli dir Emzirme döneminde kullanımı na ilişkin yetersiz bilgi mevcut	Uygulanamaz

Kısaltmalar: HERB CHF- Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure; KY-Kalp yetersizliği; KYdEF-Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; SV- Sol ventrikül; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon; MI- Miyokardiyal infarktüs; 6MW- 6-minute walk (6 dakika yürüyüş); NYHA- New York Heart Association; Q-SYMBIO- Coenzyme Q10 as Adjunctive Treatment of Chronic Heart Failure Focusing on changes in Symptoms, Biomarker Status, and long-term Outcome; RCT- Randomized clinical trial; SPICE- Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract WS 1442 in CHF; and VITAL-HF, Vitamin D and Omega-23 Trial-HF.

Tablo 2. Kalp Yetmezliği Tedavisi veya Kötüleşen Kalp Yetmezliği ile Etkileşime Giren Tamamlayıcı ve Alternatif İlaçlara İlişkin Klinik Çalışmalar

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Alkol (Ayrıca etkinlik için Tablo 1'de listelenmiştir)	Adrenerjik aktiviteyi artırır Miyokard toksisitesi Na ⁺ ve K ⁺ 'nın idrarla atılımını artırır	RKÇ'nin subanalizi: Ariansen ve ark, 2012 ¹⁴² Hipertansiyonu olan 9193 hasta Prospektif kohort çalışması: Nicolas ve ark, 2002 ¹⁴³ Alkolik kardiyomiopatisi olan 55 erkek Sistemik inceleme: Alwis ve ark, 2020 ¹⁴⁴ Gözlemsel: Cosmi ve ark, 2015 ²⁷ Djousse ve ark, 2008 ²⁸ Djousse ve ark, 2007 ²⁹ Bryson ve ark, 2006 ³⁰ Walsh ve ark, 2002 ²⁹ Abramson ve ark, 2001 ³² Cooper ve ark, 2000 ³³		Haftada >10 bardak içki tüketen, hipertansiyon ve SV hipertrofisi olan hastalarda yeni başlayan atriyal fibrilasyon Günde 6-7 bardak içki tüketen hastada kardiyomiopati gelişebilir	Olumsuz etkiler ve sonuçları doza bağlıdır	Diüretiklerin veya vazodilatörlerin etkisini güçlendirebilir	Kızarma, kafa karışıklığı, duygusal değişkenlik, algisal ve duygusal bozukluklar, bayılmalar, koordinasyon eksikliği ve yürüme güçlüğü, merkezi sinir sistemi depresyonu, uyuşukluk, solunum depresyonu, hipotermi, hipoglisemi, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı Kronik ağır kullanım bağımlılık, yetersiz beslenme, amnezi, bunama, uyuklama, kardiyak miyopati, hepatotoksikite ve siroz, pankreatit, hipomagnezemi, iskelet miyopatileri, Wernicke ensefalopatisi, Korsakoff psikozu, kronik serebellar sendrom, ağız kanseri, özafagus	Teratojenik Anne karnında alkolle maruz kalan bebekler ve çocuklarda spontan düşük, fetal alkol sendromu, nörolojik ve psikolojik disfonksiyon riski ile ilişkilidir. Anne sütünde alkol salgılanır. Anormal psikomotor gelişime, bebeğin uyku-uyanıklığını bozulmasında, anne sütü üretiminde azalmaya neden olabilir.	Değişken

							kanseri, farinks kanseri, larinks kanseri ve karaciğer kanserine yol açabilir. Kronik kullanım tüm nedenlere bağlı ölüm, iskemik inme ve hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkili		
Aloe Vera	Laksatif stimulanı	Sistematik inceleme: Tachjian ve ark, 2010 ¹⁴⁵				Kardiyak glikozitler: Potasyum seviyelerini azaltabilir, bu nedenle digoksin toksisitesi riskini artırabilir		Muhtemel en güvenli değil	
Acı portakal (Bitter orange)	Sempatomi metik Sitokrom P450 3A4 metabolizmasını inhibe eder	RKÇ: Bui ve ark, 2006 15 sağlıklı birey ¹⁴⁶ RKÇ: Malhotra ve ark, 2001 10 sağlıklı birey ¹⁴⁷				Yemekten sonra 5 saate kadar kan basıncını ve kalp atış hızını artırır	KY hastalarının aldığı antihipertansif ilaçların etkisini ortadan kaldırabilir ve uyarıcıların etkisini şiddetlendirir. Felodipin gibi ilaçlar sitokrom P450 3A4 metabolizmasını inhibe eder	Gıdada bulunan miktarda muhtemel en güvenli Tıbbi amaçlar için kullanılıyor sa muhtemel en güvensizdir (takviyeler)	
Mavi yılan otu	Muhtemelen, östrojenik (veya antiöstrojenik), serotonerjik, antioksidatif ve inflamatuvar veya anti-inflamatuvar dahil olmak üzere birçok dokuya bağlı mekanizma	Case report: Fetrow ve Avila, 1999 ¹⁴⁸		Taşikardi ve hipertansiyona neden olabilir Koroner vasokonstriksiyon ile göğüs ağrısına neden olabilir Glisemiyi arttırabilir		Teorik olarak antihipertansif ve antidiyabetik ilaçların etkisini azaltır.		Doğumu tetikleyebileceği için muhtemel en güvenli değil	

	yoluyla etki eder.								
--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

(Devam ediyor)

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Kafein	Stimülan Adenozin antagonisti Na ⁺ ve K ⁺ 'un üriner atılımını artırır	RKÇ: Zuchinali ve ark, 2016 ¹⁴⁹ KY olan 51 hasta RKÇ: Bailey ve ark, 2016 ¹⁵⁰ 13 normotansif birey Sistemik inceleme: Van Dijk ve ark, 2018 ¹⁵¹ Sistemik inceleme: Alwis ve ark, 2020 ¹⁴⁴		Kardiyak perfüzyon ölçümünde n önce tüketilmesi, hem sağlıklı hastalarda hem de koroner arter hastalığı olan hastalarda yanlış pozitiflere yol açabilir.	5 saat içinde 500 mg tüketim i, placebo ya kıyasla daha fazla aritmi riskine yol açmadı	Kafein, sistolik ve diyastolik kan basıncını artırdı ve kafeinin neden olduğu baskılayıcı etkiyi ortadan kaldırmak için çift doz felodipin gerekti. Diüretiklerin etkisini artırabilir	Aksiyete Diyare Diürezis Gastrik irritasyon Baş ağrısı Uykusuzluk Muskuler tremor Mide bulantısı Huzursuzluk Kronik kullanımda: bağımlılık	Makul tüketimle muhtemel en güvenli	
Şeytan pençesi (Devil's claw)	Sitokrom P450 3A4 ve 2C9'u inhibe eder	Case report: Cuspide ve ark, 2015 ¹⁵² Case report: Shaw ve ark, 1997 ¹⁵³		Kan basıncını artırabilir		Warfarin ile birlikte kullanıldığında INR (international normalized ratio)'yi yükseltebilir		Muhtemel en güvenli değil	

Ginkgo biloba	Ginkgolide B bileşeni, azalan araşidonatta n bağımsız trombosit agregasyonu ile trombosit aktive edici faktörü inhibe eder; CYP450 2C9 inhibitörü; hepatik CYP3A4'ü etkilemez, ancak intestinal CYP3A4'ü etkileyip etkilemediği bilinmiyor	Meta-analiz: Pittler ve ark, 2000 ¹⁵⁴ Sistematik inceleme: Nicolai ve ark, 2009 ¹⁵⁵ Zeng ve ark, 2005 ¹⁵⁶	Aralıklı kladikasyoda muhtemel iyileşme	Antikoagülant kullanan hastalarda kanama riskini artırabilir	Bilinmiyor	Ginkgo'nun KY için kılavuza yönelik tıbbi tedavi ile etkileşime girip girmediği bilinmiyor. Varfarin ile etkileşime girer; çünkü CYP450 2C9'u inhibe eder, böylece INR'yi artırabilir.	Baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, gastrointestinal rahatsızlıklar, kanama bozuklukları ve ciltte aşırı duyarlılık reaksiyonları	Hamilelikte muhtemel en güvensiz. Ginkgo biloba'nın antiplatelet aktiviteye sahip olduğuna ve bu nedenle doğum sırasında kullanımının muhtemel en kanama süresini uzatabileceğine dair hayvan ve in vitro çalışmalarından elde edilen zayıf kanıtlar vardır. Emzirme sırasında güvenli olduğuna dair veri yoktur.	Ginkgo ağacı yapraklarında doğal olarak bulunur.
Gossypol	Antifertilite, antioksidasyon ve antitümör aktiviteleri gibi bir dizi değerli biyolojik özellik gösteren polifenolik bileşik	Prospektif kohort: Wu ve ark, 1989 ¹⁵⁸ Kovacic, 2003 ¹⁵⁹		>40 mg dozlarda dolaşım sorunlarına ve kalp yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir.	Negatif	K ⁺ tüketen etkilere atfedilebilen kardiyak glikozit toksisitesi riskini artırabilir. K ⁺ tüketen diüretik kullanan hastalarda artmış hipokalemi riski	Günde 20 mg dozlarda kullanıldığında genellikle iyi tolere edilir. En yaygın etkiler mide bulantısı, kusma, ishal ve hipokalemi dir. 1 yıl boyunca günde 20 mg kullanılırsa, dolaşım sorunları da dahil olmak üzere birçok yan etki ile ilişkilendirilmiştir.	Hamilelikte muhtemel en güvensiz. Düşük yapıcı ve rahim uyarıcı etkileri var gibi görünüyor. Emzirme döneminde muhtemel en güvenli değildir, bu nedenle kullanmaktan kaçının.	Pamuk bitkisinin gövde, tohum ve köklerinde böcekler de kısırlığa neden olarak doğal bir savunma maddesi görevi görür.
Greyfurt suyu	Birçok ilacın ilk geçiş metabolizmasından sorumlu intestinal	Prospektif kohort:		>1000 mL'lik dozlarda kardiyomiyopatili hastalarda	Negatif	Greyfurt suyu metabolizmayı engeller ve amiodaron emilimini	Genellikle iyi tolere edilir. Büyük miktarlar, kardiyomiyopatili	Sonuçsuz. Bazı veriler, tıbbi miktarları	Greyfurtun suyu

	sitokrom P-450 3A4 sisteminin inhibisyonu. Böylece presistemik metabolizmayı azaltarak ilaçların biyoyararlanımını artırır.	Libersa ve ark, 2000¹⁶⁰ Zitron ve ark, 2005¹⁶¹ Piccirillo, 2008¹⁶²		kötüleşen aritmilere neden olabilir.		artırır. Metabolizmayı inhibe eder ve statinlerin emilimini ve plazma konsantrasyonlarını artırır. Tek doz karvedilolün biyoyararlanımını %16 arttırır. Losartanın etkinliğini azaltabilir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. CYP2C19 inhibisyonunun indükleyerek klopidoğrel ve tikagrelorun antiplatelet etkilerini bozar. Ayrıca varfarinin etkilerini artırabilir. CYP450 3A4'ü inhibe eder, bu nedenle amiodaron, dofetilid, disopyramide, procainamide, sotalol gibi QT uzatıcı ilaçlarla aditif etkiler gösterebilir.	hastalarda QT uzamasına ve kötüleşen aritmiye neden olabilir. Mineralokortikoid fazlalığına da neden olabilir.	kullanımının güvenliği konusunda yetersiz bilgi olduğunu öne sürerken, diğerleri, anne CYP-450 3A4 sisteminden etkilenen bir ilaç veya QT uzatıcı ilaçlar kullanmadığı sürece güvenli olduğunu söylemektedir.	
--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

Devam ediyor

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları : olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Guar sakızı	Dışkıdaki nem içeriğini normalleştirir, ishalde fazla sıvıyı emen ve kabızlıkta dışkıyı yumuşatan suda çözünür, jel oluşturan lif. Mide ve bağırsaklard	Superko ve ark, 1988¹⁶³ Knopp ve ark, 1999¹⁶⁴ Tuomilehto ve ark, 1983¹⁶⁵	Öğün başına 7-10 gram guar sakızı sistolik kan basıncını ve diyastolik kan basıncını düşürüyor gibi görünmektedir. Ayrıca muhtemelen gastrik boşalmayı ve	ilaçların potansiyel zayıf emilimi dışında net bir zararı yoktur.	Bilinmiyor	Digoksin emilimini yavaşlatır	Genellikle iyi tolere edilir. Karın krampları, ağrı, şişkinlik, ishal, mide ekşimesi, gevşek dışkı gibi olası gastrointes	Muhtemelen güvenli	Guar bitkisini n tohumunda doğal olarak bulunur.

	a emilen kolesterol ve glikoz miktarını azaltmaya yardımcı olabilir.	Saleniu s ve ark, 1995 ¹⁶⁶ Simons ve ark, 1982 ¹⁶⁷ Gözlem sel: Lembck e ve ark, 1982 ¹⁶⁸	glukoz emilimini yavaşlatarak intraduodena l ve oral glukoz yüklemesinde n sonra hipotansiyon u azaltabilir. Kolesterol emiliminde olası azalma.				tinal etkiler.		
Alıç (Hawthor n) (Ayrıca etkinlik için Tablo 1'de listelenmi ştir)	Na+/K+ - ATPaz'ın cAMP'den bağımsız inhibisyonun aracılığıyla miyokard kontraktile sinde konsantrasy ona bağlı artış Aksiyon potansiyeli ve refrakter periyodu uzatır Endotele bağımlı ve NO aracılı mekanizma ile vazorelaksas yon	Meta-analiz: Pittler ve ark, 2008 ⁶³ Daniele ve ark, 2006 ⁶⁴ Pittler ve ark, 2003 ⁶⁵ RKÇ: Zick ve ark, (HERB-CHF) 2009 ⁶⁶ Halubar sch ve ark, (SPICE) 2008 ⁶⁷ Degenri ng ve ark, 2003 ⁶⁸ Taucher t, 2002 ⁶⁹ Zapfe, 2001 ⁷⁰ Weikl ve ark, 1996 ⁷¹ Schmidt ve ark, 1994 ⁷² Leuchtg ens ve	Bisiklet ergometrisi kullanılarak maksimum iş yükünde önemli gelişme Egzersiz toleransında artış Basıncın azaltılması x kalp atış hızı ürünü (mmHg cinsinden sistolik kan basıncı çarpı dakika başına kalp atış hızı, bölü 100) KY semptomların da iyileşme (örneğin, nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı)	NYHA sınıf II veya III ve SVEF ≤%40 ve özellikle 6 ayda SVEF ≤%35 olan KY'li 18 yaşındaki erişkinlerd e başlangıç t a KY riskinde ilerleme potansiyeli	Alıç ile yapılan çalışmala rın çoğu minimum düzeyde KYdEF tedavisi alan bireylerd e yapıldığın dan, hastalard a alıç dikeninin KYdEF için kılavuza yönelik tıbbi tedavi üzerind e etkileri. 16 haftalık kullanımd an sonra güvenlikl e ilgili yetersiz kanıt. Crataegu s ekstresi WS 1442 ile, >5000 hastada yapılan RKÇ, KY veya KY nedenli hastane yatışların a atfedilebi len ölüm dahil olmak üzere azaltılmış kardiyak	Koroner ve periferik vazodilatö rlerin teorik olarak güçlendiril mesi Digoksin ile etkileşime ilişkin çelişkili kanıtlar Anjiyotens in dönüştürü cü enzim inhibitörle ri, β-blokerleri ile kombinasy on halinde kullanıldığı nda güvenli olduğu görülmekt edir. Potansiyel artmış ortostatik hipotansiy on riski Potansiyel artmış aritmi riski	Hafif ila orta dereceli yan etkilerle genellikle iyi tolere edilir Kardiyak (örneğin çarpıntı, göğüs ağrısı) Gastrointe stinal şikayetler Nörolojik (örneğin, baş dönmesi, migren, baş ağrısı) Grip benzeri belirtiler Potansiyel artmış ortostatik hipotansiy on riski Potansiyel artmış aritmi riski	Hamileli k ve emzirme dönemin de kullanımı na ilişkin yetersiz bilgi mevcutt ur.	Doğal olarak oluşan alıç yaprakla rı, çiçekleri ve meyvele ri

		ark, 1993 ⁷³ Gözlem sel: Schroder ve ark, 2003 ⁷⁴ Taucher ve ark, 1999 ⁷⁵ Prospektif kohort: Habs, 2004 ⁷⁶ RKÇ'in subanalizi: Zick ve ark, 2008 ⁷⁷			olayların birincil sonlanım noktasını karşılamadı. WS 1442 ve plasebo arasında yan etkiler benzerdi				
Khella	Khella'nın bileşenleri (visnadin, visnagin ve khellin) kalsiyum kanalını bloke etme aktivitesine sahip gibi görünmektedirler.	Gözlem sel: Rauwald ve ark ¹⁶⁹ Duarte ve ark ¹⁷⁰ Duarte ve ark ¹⁷¹ Prospektif kohort: Harven et al ve Desager, 1983 ¹⁷²	Visnadin, khella'nın en aktif bileşenidir. Vasküler düz kas kasılmasını inhibe edebilir ve periferik ve koroner damarları genişletip koroner dolaşımı artırıyor gibi görünmektedir. Khellin bileşeni aynı zamanda bir vazodilatör görevi de görür. Khellin'in total kolesterol veya trigliserid konsantrasyonlarını etkilemeden yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerini artırabileceğine dair bazı ön kanıtlar vardır.	Khella'nın bileşenlerinden biri olan visnagin, bazı negatif kronotropik ve inotropik etkilere sahiptir.	Negatif	Khella, digoksin gibi kardiyak glikozitlerin etkinliğini azaltabilir Khella bileşeni visnadin, kardiyak glikozitlerin etkilerine karşı koyabilecek negatif inotropik etkilere sahiptir.	Mide bulantısı, baş dönmesi, kabızlık, iştahsızlık, baş ağrısı, kaşıntı ve uykusuzluk, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, ışığa duyarlılık	Aktif bileşen, khellin, uterus uyarıcı aktiviteye sahiptir.	Doğal olarak khella bitkisinin kurutulmuş olgun meyvesinde bulunur.

Devam ediyor

Tamamlanmış ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
L-Arjinin (Ayrıca etkinlik için Tablo 1'de listelenmiştir)	NO sentezi için substrat, böylece endotel fonksiyonunu iyileştirir	RKÇ: Salmani ve ark, 2021⁸¹ Fontanive ve ark, 2009⁸² Schulman ve ark, 2006¹⁷³ Watanabe ve ark, 2000⁸³ Hambrecht ve ark, 2000⁸⁴	24 saatlik idrar cGMP atılımında ve kreatinin klirensinde önemli gelişme; tuzlu yükledikten sonra önemli ölçüde daha yüksek idrar sodyum ve glomerüler filtrasyon hızı 4 hafta sonra endotele bağımlı vazodilatasyonda önemli iyileşme 10 hafta sonra sol ventrikül yapısı ve işlevinde, yaşam kalitesinde önemli iyileşme NYHA sınıfında önemli gelişme	Vasküler sertlik ölçümlerini veya EF'yi iyileştirmez ve enfarktüs sonrası daha yüksek mortalite ile ilişkili olabilir, bu nedenle MI'dan sonra kullanılmamalıdır.	Negatif	Eşzamanlı vazodilatör, nitratlar, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü kullanımı ile potansiyel hipotansiyon riski	Genellikle iyi tolere edilir Gastrointestinal yan etkilere, artmış kan üre nitrojeni/serum kreatininine, azalmış trombosit sayısına neden olabilir	2 günden 8 haftaya kadar günlük ≤12 veya daha düşük dozda kullanıldığında güvenlik kanıtı Emzirme döneminde kullanıma ilişkin yetersiz bilgi mevcut	Kırmızı et, kümes hayvanları, balık, süt ürünleri gibi birçok gıdada doğal olarak bulunur.

Meyan kökü	Meyan kökündeki aktif metabolitlerden biri olan glisiretinik asit, doğrudan ve dolaylı etkiler yoluyla belirgin bir mineralokortikoid fazlalığı sendromuna yol açabilir. 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim tip 2 enzimini inhibe ederek kortizol aktivitesinde müteakip bir artış sağlar. Meyan kökü, kortizol gibi doğrudan mineralokortikoid reseptörüne bağlanır ve sodyumun yükselmesi ve potasyum düzeylerini düşmesine neden olma potansiyeli oluşturur. Son olarak, glisiretinik asit, 5-β redüktaz aktivitesini baskılayarak aldosteronun hepatik metabolizmasını inhibe edebilir.	Gözlemler: Komagamine ve ark¹⁷⁵ Penninkilampi ve ark, 2017¹⁷⁶		Sodyum retansiyonu, hipertansiyon, hipokalemi, kardiyak arrest		Renin-angiotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri, antikoagulanlar	Sodyum retansiyonu, hipertansiyon, hipokalemi, rabdomiyoliz, hipertansif kardiyomiyopati, aritmiler, kardiyak arrest	Uzak durulmalı	Siyah meyan kökü, meyan kökü aromalı diyet sakızı, öksürük karışımları ve meyan kökü çayında bulunabilir. FDA, 2 haftadan uzun süre boyunca günde 40-50 gramdan fazla tüketilmesini tavsiye ediyor
-------------------	---	--	--	---	--	--	---	-----------------------	---

Vadideki Zambak (Lily of the Valley) (Convallaria majalis)	Güçlü hücrel Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz inhibitörleri olan kardiyak glikozitler içerir. Hücre içi Na ⁺ 'daki artış, Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger yoluyla hücre içi kalsiyum birikmesine yol açarak inotropinin artmasına neden olur.	Review: Yarnell ve Abascal ¹⁷⁷	Aktif kardiyak glikozitler içerdiğinde n, ancak digoksin kadar güçlü olmadığından, hafif kalp yetersizliği olan hastalarda uzun bir kullanım geçmişi vardır.			Hipokalemi durumunda veya digoksin ile kombinasyon halinde güçlenen etkiler	Aritmiler, konfüzyon, uyuşukluk, anoreksiya, mide bulantısı, kusma, ishal, bulanık görme, renk algısında değişiklikler		Bitkinin tüm kısımları toksik olarak kabul edilir ve en büyük glikozit konsantrasyonu köklerde bulunur. Çekici kırmızı meyveler, çocuklarda en yaygın zehirlenme kaynağıdır.
---	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Devam ediyor

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavisi ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Zakkum	Güçlü hücrel Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz inhibitörleri olan kardiyak glikozitler içerir. Hücre içi Na ⁺ 'daki artış, Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger yoluyla hücre içi kalsiyum birikmesine yol açarak artan inotropiye yol açar.	Deneysel: Botelho ve ark, 2020 ¹⁷⁸	Aktif kardiyak glikozitler içerdiğinde n; ancak digoksin kadar güçlü olmadığından, özellikle Doğu tıbbında, hafif kalp yetersizliği olan hastalarda uzun bir kullanım geçmişi vardır.	Botelho ve arkadaşları, digoksin, ouabain ve oleandrin'in 21 gün boyunca her 24 saatte bir 50µg/kg'da Wistar farelerine uygulandığını; yalnızca oleandrini verilen gruplarda orta dereceli kardiyomiyosit fokal nekrozunu ve B tipi natriüretik peptidin yükselmesini desteklediğini gösterdi.		Hipokalemi durumunda güçlenen etkiler	Aritmiler, konfüzyon, uyuşukluk, anoreksi, bulantı, kusma, ishal, bulanık görme, renk algısında değişiklikler		Yaprak dökmeyen bir çalı olan sarı zakkum (<i>Thevetia peruviana</i>) ve ortak zakkum (<i>Nerium oleander</i>). Yapraklar, çiçekler, ince dallar ve gövdeler dahil olmak üzere bitkinin tüm kısımları zehirli kabul edilir.

Strofan - tus	Güçlü hücresel Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz inhibitörleri olan kardiyak glikozitler içerir. Hücre içi Na'daki artış, Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger yoluyla hücre içi kalsiyum birikmesine yol açarak artan inotropiye yol açar.	Deneysel: Botelho ve ark, 2020 ¹⁷⁸	G-strofantin olarak da bilinen Ouabain ve ilgili K-strofantin, 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarından ortalarına kadar kalp yetmezliğinin hem oral hem de intravenöz formülasyonları ile tedavi etmek için yaygın olarak kullanıldı.	Botelho ve arkadaşları, digoksin, ouabain ve oleandrin'in 21 gün boyunca her 24 saatte bir 50µg/kg'da Wistar farelerine uygulandığını; yalnızca oleandrinin verilen gruplarda orta dereceli kardiyomiyosit fokal nekrozunu ve B tipi natriüretik peptidin yükselmesini desteklediğini gösterdi.		Hipokalemi durumunda güçlenen etkiler	Aritmiler, konfüzyon, uyuşukluk, anoreksi, bulantı, kusma, ishal, bulanık görme, renk algısında değişiklikler G-strofantin olarak da bilinen Ouabain, doğu Afrika'da geleneksel olarak hem avlanma hem de savaş için bir ok zehiri olarak kullanılıyordu.		Strofantus gratus ve Strofantus kombe. Tohumlar en yüksek kardiyak glikozit konsantrasyonuna sahipken, bitkilerden elde edilen yapraklar, meyveler ve süt düşük konsantrasyonları içerir. Ouabain ayrıca insanlarda ve diğer memelilerde adrenal bezler tarafından salgılanan ve kanda nanomolar konsantrasyonlarda bulunan endojen bir faktördür.
Poliko - zanol	Kesin mekanizma belirsizdir. Önerilen mekanizmalar şunları içerir: (1) hepatik kolesterol sentezinin inhibisyonu, (2) düşük yoğunluklu lipoprotein bağlanmasını, alımının ve degradasyonunun arttırılması, (3) intrainestinal lipid düşürücü etki	Meta-analiz: Askarpour ve ark, 2019 ¹⁸⁰ RKÇ: Mercurio ve ark, 2020 ¹⁸¹	Mercurio ve arkadaşları ²⁰² , policosanol, berberin ve kırmızı maya pirinci özünden oluşan bir nutrasötik kombinasyonla 24 haftalık tedavinin, metabolik sendromlu ve SV hipertrofisi olan hastalarda SV kütlesini azalttığını gösterdi. Askarpour ve arkadaşları ¹⁸⁰ tarafından yapılan bir meta-analiz, toplam 19 çalışmada sistolik kan basıncında			.		.	Polikozanol; bal mumu, buğday tohumu, pirinç kepeği ve şeker kamışı gibi doğal kaynaklarda bulunan uzun zincirli alifatik alkollerdir.

			ve diastolik kan basıncında azalma olduğunu göstermiştir.						
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Devam ediyor

Tamamlayıcı ve alternatif ilaç ajanı	Hareket mekanizması	Başlıca kanıt	KY sonuçları: fayda	KY sonuçları: zarar	KY sonuçları: olumsuz veya bilinmeyen	KY tedavileri ile etkileşim	Yan etkiler	Hamilelik, laktasyon veya her ikisi	Kaynaklar
Tiamin (Ayrıca etkinlik için Tablo 1'de listelenmiştir)	Tiamin eksikliği, ATP üretimini bozarak adenosin birikimine yol açar. Sistemik vasküler dirençte devam eden azalma, kompensatuar yüksek debili bir KY durumuna yol açar	Meta-analiz: DiNocolant onio ve ark, 2013 ¹⁸² RKÇ: Shimon ve ark, 1995 ⁹⁷	Shimon ve arkadaşlarının ⁹⁷ gerçekleştirdiği bir RKÇ'da, 30 katılımcı 6 hafta boyunca ayakta hasta olarak tiamin 200mg/gün iv veya plaseboya ve ardından oral tiamin 200mg/gün'e rastgele atandı. LVEF %22 arttı (0.27±0.10 ile 0.33±0.11; p<0.01). Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmaların yeni bir meta-analizi, tiamin takviyesinin sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda SVEF'de belirgin bir net iyileşme sağladığını			Kulp-diüretiklerle tiamin eksikliğin e neden olabilir.	Şiddetli tiamin eksikliği kognitif bozukluğa (Wernicke ensefalopatisi), periferik nöropatiye (kuru beriberi) veya HF'ye (kardiyak veya ıslak beriberi) neden olabilir.		

			göstermişti r ⁹² .						
E vitamini	E vitamininin en aktif formu olan tokoferol, bir antioksidan görevi görür. Tokoferolün aterosklerotik lezyonları, trombosit yapışmasını (adherence) ve agregasyonunu azalttığı ve endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.	RKÇ: The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigator ş ¹⁸³ Marchioli ve ark, 2006 ¹⁸⁴ Chae ve ark, 2012 ¹⁸⁵	Kadın Sağlığı Çalışmasında (Women's Health Study ¹⁸⁵), rastgele gün aşırı 600 IU E vitamini verilen >45 yaşındaki kadınlar, sistolik kalp yetmezliği riskinde artış ile ilişkili değildi. Spesifik bir alt grup analizi, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile KY riskinde %40'luk bir azalma gösterdi.	Günde ≥ 400 IU E Vitamini, yeni başlayan KY gelişme riskini artırabilir. HOPE çalışması ¹⁸³ , KY olmayan hastalarda, plaseboya kıyasla rastgele 400 IU/gün E vitamini verilen hastalarda KY olayı için %13 daha fazla risk ve KY için hastaneye yatış riskinde %21 artış gösterdi. GISS-Prevenzion e çalışmasında ¹⁸⁴ , başlangıçta SV disfonksiyonu olan (EF<%50) hastalardan rastgele olarak E vitamini verilenlerde plaseboya kıyasla %50 daha fazla semptomatik KY riski vardı.		Antikoagülan ve antiagregan ilaçlar	Kanama, trombosit agregasyonunun inhibisyonu	Önerilen diyet ödenekleri yaşa göre değişir. ≥14 yaş için yeterli E vitamini alımı 15 mg'dır. ¹⁸⁶	Bitki bazlı yağlar, kabuklu yemişler, tohumlar, meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunur.

Kısaltmalar: Ark- Arkadaşları; ATP- Adenozin trifosfat; EF Ejeksiyon fraksiyonu; FDA- US Food and Drug Administration; GISSI- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto miocardico; HERB CHF, Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure; KY- Kalp yetmezliği; HFrEF, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; HR- Hazard ratio; INR International normalized ratio; SV, Sol ventrikül; SVEF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI- miyokardiyal infarktüs; NYHA- New York Heart Association; Q-SYMBIO, : Coenzyme Q10 as Adjunctive Treatment of Chronic Heart Failure With Focus on Symptoms, Biomarker Status, RKÇ: Randomize klinik çalışma; SPICE: Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract WS 1442 in CHF; ve VITAL-HF: Vitamin D and Omega-23 Trial-HF.

Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri/ Balık Yağı/ Eikosapentaenoik Asit/ Dokosaheksaenoik Asit

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA'lar] PUFA'lar [polyunsaturated fatty acids]) balıkta, soya fasulyesi yağında ve organ etlerinde bulunur ve genellikle güvenlidir ve en yaygın yan etki olan gastrointestinal semptomlar dahil iyi tolere edilir.

GISSI-HF'de, günde 1 g omega-3 ÇDYA (850-882 mg eikosapentaenoik asit/dokosaheksaenoik asit) tüketen kronik NYHA II ila IV KY hastalarında KV nedenler ile hastaneye yatışlarda (düzeltilmiş HR, 0.92 [99% CI, 0.849–0.999], P=0.009) ve ölümden (düzeltilmiş HR, 0.91 [95.5% CI, 0.833–0.998], P=0.041) plaseboya göre orta düzeyde azalmalar olmuştur ⁶⁰.

VITAL-HF çalışmasında (Vitamin D ve Omega-23 Trial-HF), 1 g omega-3 ÇDYA (460 mg eikosapentaenoik asit/380 mg dokosaheksaenoik asit) tüketen katılımcılar medyan 5,3 yıllık takipte plasebo ile karşılaştırıldığında ilk KY hastaneye yatış oranında anlamlı bir azalma olmamıştır (HR, 0,96 [%95 CI, 0,80–1,14]; P=0,61).

- Bununla birlikte, ikincil bir analiz, plaseboya kıyasla omega-3 ÇDYA takviyesi alan yetişkinler arasında tekrarlayan KY nedeniyle hastaneye yatışlarda önemli bir azalma olduğunu gösterdi (HR, 0,86 [%95 GA, 0,74–0,998]; P=0,048).
- Kalp yetersizliğinde yapılan diğer daha küçük randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, omega-3 ÇDYA takviyesi SV sistolik fonksiyonunda iyileşmeye yol açmıştır ^{57,58,62}.
- Omega-3 PUFA takviyesinin KY'de bir zararı yok gibi görünse de, araştırmacılar 2 büyük klinik çalışmada yüksek doz omega-3 PUFA uygulamasıyla daha yüksek atriyal fibrilasyon insidansı gösterdiler ^{138,139}. Bu risk doza bağlı gibi görünmektedir ve 2 g/gün balık yağı aşıldığında artmaktadır ¹⁴⁰.
- 2022 ACC /AHA /HFSA HF kılavuzlarında, NYHA II ila IV semptomları olan hastalarda mortaliteyi ve kardiyovasküler hastaneye yatışları azaltmak için yardımcı tedavi olarak omega-3 PUFA takviyesi önerilir ¹⁴¹ (Öneri Sınıfı: 2b, Kanıt Düzeyi: B-R).
- Takviye, kılavuza yönelik diğer tıbbi tedavilerden vazgeçme pahasına yapılmamalıdır ve <4 g toplam günlük dozda kullanıldığında fayda sağlayabilir.

Tiyamin/ Vitamin B1

Tiamin, suda çözünen bir B kompleks vitaminidir ve oksidatif fosforilasyon ve miyokardiyal enerji üretimi için gerekli koenzimdir. İnsanlar tarafından endojen olarak sentezlenemez ve doğal olarak kepekli tahıllar, baklagiller ve maya gibi diyet kaynaklarında bulunur.

Şiddetli tiamin eksikliği, KY'nin iyi bilinen bir nedenidir. ATP'nin kardiyak miyositlerden tükenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (yani, ıslak beriberi). Bununla birlikte, KY'li birçok hasta, kronik diüretik kullanımı, diyet faktörleri, ilerleyen yaş ve diğer komorbid durumlarla ilişkili mikro besinlerin tükenmesinden kaynaklanan nispi bir tiamin eksikliğine sahiptir⁹². Bu nedenle, tiamin takviyesi hipotezi KY hastalarında takviyenin yararlı olabileceği araştırılmıştır⁹¹.

Bununla birlikte, DEFKY'li ayakta tedavi gören hastalarda günlük oral tiamin takviyesine ilişkin çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, 6 ay sonra yaşam kalitesi skorlarında, 6 dakikalık yürüme mesafesinde, NT pro-B tipi natriüretik peptit seviyelerinde veya SVEF'de herhangi bir fark gözlenmedi⁹⁴. Küçük randomize çalışmalardan elde edilen veriler, kronik KY hastalarında tiamin takviyesinin SVEF'de küçük, net iyileşme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir^{92,97}.

- Klinik olarak anlamlı tiamin eksikliği olmayan KY'li hastalarda tiamin takviyesi etkili olmayabilir ve bundan kaçınılmalıdır.

D Vitamini/ Ergokalsiferol (D2 Vitamini)/ Kalsifediol (23-hidroksivitamin D)/ Kolekalsiferol (D3 Vitamini)/Kalsitriol(1,25-Dihidroksikolekalsiferol)

D vitamini doğal olarak balık, yumurta ve güçlendirilmiş süt ürünlerinde bulunur.

KY hastalarında D vitamini takviyesi, bazı yaş gruplarında azalmış serum inflamatuvar markerler^{99,100,108} ve düzelmiş SV fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir fakat mortalite¹⁰² veya fonksiyonel kapasitede^{106,107} düzelme görülmemiş ve yaşam kalitesi üzerinde çelişkili etkilerle^{99,107} değişken bir şekilde ilişkilendirilmiştir,^{101,103,105}.

Yakın zamanda yapılan VITAL-HF çalışması, D3 vitamini (2000 IU/d) takviyesinin KY'ye ait olayları önlemedeki etkinliğini ortalama 5,3 yıllık bir takip süresi boyunca incelemiş ve plaseboya kıyasla ilk KY'ye ait olay için hastaneye yatışta önemli bir azalma göstermemiştir (HR, 0,93 [%95 GA, 0,78–1,11];P=0,4)⁵⁶.

- KY hastalarında kullanımına ilişkin genel kanıtlar kesin değildir.

Yoga, Tai Chi

Yoga ve tai chi, kalp yetmezliği olan hastalar için güvenli ve iyi tolere edilen yardımcı tedavilerdir.

- Kardiyovasküler sistem üzerindeki faydalı etkilerinin, artmış parasempatik ve azalmış sempatik aktiviteye atfedilebileceği öne sürülmüştür.

KY için standart tıbbi tedavi ile kombinasyon halinde yapılan randomize yoga çalışmalarında, egzersiz toleransı ve yaşam kalitesinde iyileşme ile serum inflamatuvar belirteçlerinde azalmaya sebep olduğu bulundu^{123,130,131}.

Aerobik egzersizle karşılaştırılan, KEFKY'li hastalarda tai chi'nin küçük, randomize bir çalışmada; denekler arasında uygulamaya mükemmel uyum, daha yüksek 6 dakikalık yürüme mesafesi ve daha düşük depresyon puanları gösterilmiştir¹²⁸. Kalp yetersizliğinde özel yoga ve tai chi çalışmaları, diğer tamamlayıcı ve alternatif kalp yetersizliği tedavileriyle karşılaştırıldığında düşük kayıt sayısına sahip olsa da, her ikisi de yararlı egzersiz ve kardiyak rehabilitasyon biçimleri olarak umut vaat ediyor.

Klinik Uygulama için Düşünceler

1. Omega-3 PUFA'lar (balık yağı), KY hastalarında klinik fayda için CAM ajanları arasında en güçlü kanıtlara sahiptir ve ölçülü olarak güvenle kullanılabilir.
2. Klinik veriler, KY hastalarında eksiklik olmadığında rutin tiamin takviyesini desteklememektedir.
3. Yoga ve tai chi, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kılavuza yönelik tıbbi tedaviye yardımcı sağlık yaklaşımları olarak kullanılabilir.

KY TEDAVİSİ İLE ETKİLEŞEN YA DA KY'Yİ KÖTÜLEŞTİREN CAM AJANLARI

Yaygın olarak kullanılan birçok ajan, mevcut tıbbi tedavi ile etkileşime girebilir veya KY hastalarında sonuçları kötüleştirebilir. HF açısından zarar kanıtı olan CAM ajanları ve KY yönetimi sonraki bölümlerde listelenmiştir. Büyüyen bir CAM ürünleri listesi vardır. Bu yazıda kapsamlı bir liste oluşturmak yerine, kardiyak ilaçlarla potansiyel veya bilinen etkileşimleri olan veya doğrudan kardiyovasküler etkileri olan yaygın olarak kullanılan ajanları dahil edilmiştir (**Tablo 2**).

Bir advers reaksiyonun TAT ile ilişkili olduğundan şüphelenildiğinde, nedensellik standartlaştırılmış bir araç kullanılarak değerlendirilebilir ve Gıda Güvenliği ve Uygulamalı Beslenme Merkezi(*Center for Food Safety and Applied Nutrition*),¹⁸⁹ FDA advers olay raporlama sistemi²³ ve Health Canada İlaç etki raporlama sistemleri (*Health Canada MedEffect reporting systems*)¹⁹⁰ kullanılarak yerel sağlık otoritesine bildirilebilir.

Alkol

Aşırı miktarda alkol, zararlı kardiyovasküler etkilere neden olabilir².

- Haftada >10 içecek alımı, hipertansiyonu ve LV hipertrofisi olan hastalarda artan yeni başlayan atriyal fibrilasyon ile ilişkilidir¹⁹¹. Daha yüksek tüketimle (6-7 içecek/gün), kardiyomiyopati geliştirebilir ancak alkol kötüye kullanımı uzun süreli değilse, alkolden uzak durma ve tıbbi tedavi ile geri döndürülebilir^{143,192}.

Kafein

Veriler, düzenli kahve içenlerde 5 saat içinde 500 mg kahve tüketiminin, plaseboya kıyasla daha yüksek aritmi riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir¹⁴⁹.

Kardiyak perfüzyon ölçümünden önce kafein tüketimi, hem sağlıklı hastalarda hem de koroner arter hastalığı olan hastalarda yanlış pozitiflere yol açabilir¹⁵¹.

Bir çalışma, kahve alımıyla bağlantılı olarak gelecekteki KY riskinin azaldığını bulmuşsa da,¹⁹³ diğer veriler, kahve tüketiminin etkilerinin nötr olduğunu öne sürmüştür¹⁹⁴. Kahve tüketiminin etkisi ile HF'nin ilişkisi, diğer değişkenler tarafından etkilenmektedir ve büyük ölçekli çalışmalarla daha fazla onaylanmayı beklemektedir.

- Orta düzeyde kafein tüketimi (<300–400 mg/gün), genellikle güvenli olarak kabul edilir ve genel popülasyonda olumsuz sağlık veya KV etkileri ile ilişkili değildir.
- Bununla birlikte, özellikle aşırı miktarda tüketildiğinde taşiaritmi eğilimi olan bireylerde risk oluşturabilecek kafein duyarlılığı ve metabolizma hızı açısından hastalar arasında geniş bir değişkenlik vardır.

Gossypol

Gossypol, pamuk bitkilerinin gövdesinde, tohumlarında ve köklerinde bulunan ve bulunduğu bitki için doğal bir savunma maddesi olarak işlev gören bir polifenolik bileşiktir. Erkek oral kontraseptif olarak kullanılmıştır ve bazı sıtma önleyici (antimalaryal) özelliklere sahiptir^{195,196}. Gossypol, serum potasyumunu tüketir,^{195,196} ve potasyum tüketen diüretikler alan hastalarda kardiyak glikozit toksisitesi riskini artırabilen önemli hipokalemiye yol açabilir¹⁹⁷. > 1 yıl boyunca günde >20 mg dozlarda kronik kullanım, dolaşım sorunları dahil olmak üzere çok sayıda yan etki ile ilişkilendirilmiştir¹⁵⁹. Çiftlik hayvanlarında ve laboratuvar hayvanlarında pamuk tohumu ile subkronik maruz kalma ile kalp düzensizlikleri, dolaşım yetmezliği ve pulmoner ödem dahil olmak üzere akut toksik etkiler gözlenmiştir¹⁹⁸.

Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu, ilk geçiş metabolizmasından sorumlu bağırsak CYP-450 3A4'ü inhibe eder ve böylece presistemik metabolizmalarını azaltarak ilaçların biyoyararlanımını artırır.

- Greyfurt suyu amiodaron emilimini artırır ve metabolizmasını inhibe eder,¹⁹⁸ karvedilolün biyoyararlanımını %16 artırabilir ve losartanın etkinliğini azaltabilir¹⁹⁹.
- Ayrıca amiodaron, dofetilid ve sotalol ile birlikte alımı QT uzama riskini potansiyel olarak artırabilir, bu nedenle KY ve eşlik eden atriyal fibrilasyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır^{161,200,201}.
- Greyfurt suyuna tek bir ılımlı dozda maruz kalma, klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim oluşturmada da, >70 yaşındaki yaşlı hastalarda daha yüksek risk gözlenmiştir ve diğer ilgili ilaçlardan sonraki 4 saat içinde alınan ≥ 200 mL meyve suyu veya tam greyfurt tüketimi potansiyel olarak önemli farmakokinetik yan etkilere neden olur.
- Ayrıca, greyfurt suyunun tekrar tekrar içilmesi kümülatif etkiler üretebilir ve etkileşimin büyüklüğünü şiddetlendirebilir. Greyfurt suyu ile ilaç uygulaması arasında 10 saatlik bir aralığın potansiyel etkileşimlerin etkisini azalttığı gösterilmiş olsa da, potansiyel etkileşim ve birlikte verilen diğer ilaçlarla ortaya çıkabilecek öngörülemezlik nedeniyle tüketimden kaçınılmalıdır²⁰².

Alıç (Hawthorn)

Alıç yapraklarında, çiçeklerinde ve meyvelerinde doğal olarak bulunan alıç, miyokardiyal kontraktilitede konsantrasyona bağlı bir artışa yol açar, aksiyon potansiyellerini ve refrakter periyotları uzatır ve endotele bağımlı ve NO aracılı bir mekanizma ile vazorelaksasyona yol açar.

- Alıçla digoksin arasında farmakokinetik değil fakat muhtemelen bir farmakodinamik etkileşim vardır, bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır^{79,80}. Bununla birlikte, çoğu veri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve β -blokerlerle kombinasyonun güvenli olduğunu göstermektedir^{79,203}.



Alıç. *Crataegus tanacetifolia* (latin) yellow hawthorn fruit and cranberry fruit

Hawthorn meyveleri, *Crataegus* cinsine ait ağaçlar ve çalılar üzerinde büyüyen küçük meyvelerdir. Cins, Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da yaygın olarak bulunan yüzlerce türü içerir. Bu besin açısından zengin meyveler tart, keskin bir tada ve hafif tatlılığa sahiptir. Sarıdan koyu kırmızıya renkli renkte değişirler. Yüzlerce yıldır insanlar Hawthorn Berry'yi sindirim problemleri, kalp sorunları ve yüksek tansiyon için bitkisel bir ilaç olarak kullandılar. Aslında, meyve en az 659'dan beri geleneksel Çin tıbbının önemli bir parçası olmuştur.

L-Arginin

Amino asit L-arginin, NO sentezi için bir substrat (kaynak)'tır ve doğal olarak kırmızı et, kümes hayvanları, balık ve süt ürünlerinde bulunur. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışma verilerinde, L-arginin başlanması enfarktüs sonrası yaşlı hastalarda artan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir.

- Bu nedenle, akut miyokard enfarktüsünden sonra L-arginin uygulamasından kaçınılmalıdır¹⁷³.

Meyan kökü (Licorice)

Siyah meyan kökündeki aktif metabolitlerden biri olan glisiretinik asit(glisirizin [glycyrrhizin]), doğrudan ve dolaylı etkiler yoluyla belirgin bir mineralokortikoid fazlalığı sendromuna yol açabilir. Klinik belirtiler sodyum retansiyonu, hipertansiyon, hipokalemi ve hatta kardiyak arresti içerir¹⁷⁶. Bu potansiyel risk, mineralokortikoid reseptör antagonistleri alan hastalarda artabilir. Bu potansiyel olumsuz etkiler nedeniyle, meyan kökü ve türevleri şu anda Federal Yönetmelikler Yasası (Code of Federal Regulations) kapsamında düzenlenmekte ve bu yasayla gıdada izin verilen maksimum glisirizin seviyesi belirlenmektedir²⁰⁴. Siyah meyan ciddi yan etkilere neden olsa da, kırmızı meyan kökü, meyan kökü bitki özü dışındaki yollarla tatlandırılır ve bu nedenle ek risk oluşturmaz.



Licorice. Meyan kökü (Glycyrrhiza glabra), yaklaşık 120–150 cm'e kadar boylanabilen, Baklagiller ailesinden çok yıllık bir çalimsı bitkidir. Anavatan kökü Rusya ve Çin'dir.

Küçük, mavimsi, mor çiçekleri 0,8–1,2 cm boyundadır. 7–15 santimetre boyunda yaprakları ve toprağın altında boyu 1 metreye ulaşan bir kök yapısı vardır. Akdeniz ülkelerinde, güneydoğu Avrupa'da ve Asya'nın bazı kesimlerinde yetişir Sağda Licorice kökleri

Lily of the Valley (Vadinin zambağı), Oleander (Zakkum), Strophanthus, Ouabain

Digitalis glikozitleri (digoksin), kardiyak glikozitlerin en iyi bilinenidir ve klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılan bu sınıftaki tek ilacı temsil eder. Bununla birlikte, vadi zambağı, sarı zakkum ve genel zakkum, Strofantus ve ouabain da dahil olmak üzere en az 12 farklı bitki türü familyasında birçok ek kardiyak glikozit tanımlanmıştır²⁰⁵. Bu bitkiler, özellikle Doğu tıbbında, hafif kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar için uzun bir terapötik kullanım geçmişine sahiptir.

Kardiyak glikozitlerle ilişkili dar terapötik indeks nedeniyle, akut kaza sonucu zehirlenme yaygındır ve mide bulantısı, çarpıntı veya görme bozuklukları semptomları toksisiteye işaret edebilir. Etkileri hipokalemi ortamında artabilir, bu nedenle bu ajanlar, potasyum seviyeleri dikkatli bir şekilde izlenmeden loop- diüretikleri ve kortikosteroidler gibi potasyum kaybettiren ilaçlarla kombine edilmemelidir.



Nerium/Oleander zakkum , en yaygın olarak zakkum veya nerium olarak bilinir), dünya çapında ılıman ve subtropikal bölgelerde süs ve peyzaj bitkisi olarak yetiştirilen bir çalı veya küçük ağaçtır. Şu anda dogbane ailesi Apocynaceae'nin Apocynoideae alt familyasına ait Nerium cinsinde sınıflandırılan tek türdür. O kadar yaygın bir şekilde yetiştirilmektedir ki, genellikle Akdeniz Havzası ile ilişkilendirilmesine rağmen kesin bir menşe bölgesi tanımlanmamıştır.

Vitamin E

Doğal olarak oluşan E vitamini, bitki bazlı yağlar, kabuklu yemişler, tohumlar, meyveler ve sebzelerde bulunmuştur.

- Bununla birlikte, 400 IU/d'yi aşan dozların kalp yetmezliği riskini artırabileceği göz önüne alındığında, yalnızca ölçülü tüketim teşvik edilmelidir. HOPE çalışmasından elde edilen sonuçlar, plaseboya kıyasla rastgele 400 IU/gün E vitamini verilen, başlangıçta KY olmayan hastalarda KY vakası riskinde ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış olduğunu göstermiştir²⁰⁶. Bu risk daha yeni bir analizde tutarlı görünmektedir ve bu nedenle yüksek dozlarda dikkatle kullanılmalıdır ¹³⁷.

Klinik Uygulama için Düşünceler

1. Eczacı katılımıyla multidisipliner bir ekip, TAT kullanan KY hastalarında ilaç tedavisi yönetimini ve güvenliğini düzenleyebilir.
2. Sağlık uzmanları, CAM kaynaklı zarar olasılığını belirlemek için potansiyel olarak CAM ile ilişkili olumsuz reaksiyonların (yan etkileri) ve etkileşimlerin nedensellik değerlendirmesini yapabilir.
3. Nedensellik değerlendirmesi belirsizliğini korusa da, CAM ile ilişkili olumsuz reaksiyonların sağlık yetkililerine bildirilmesi teşvik edilmektedir.
4. KY yönetiminde TAT'ın rutin olarak değerlendirilmesi, hasta güvenliğini artırmak için önemlidir ve yan etkilerin, ilaç etkileşimlerinin veya her ikisinin de zarara neden olduğu biliniyorsa TAT'ın sürekli kullanımı kesinlikle önerilmez.

KAMU BİLİNCİNİ VE GÜVENLİĞİNİ ARTIRMAK İÇİN MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

CAM tedavilerinin işbirlikçi, çok disiplinli tartışılması, bu yaklaşımları iyileşmek için ek araçlar olarak kullanmayı amaçlayan KY hastalarına yönelik bakım sunumunu düzeltebilir. CAM ve diğer zihin/vücut değiştirici maddelerin kullanımını tartışmak, reçete edilen ilaçlar kadar önemlidir. Ne yazık ki, birçok CAM tedavisi kanıta-dayalı olmadığı için, sağlık profesyonelleri bu bilgiyi geleneksel klinik uygulamaya nasıl entegre edeceklerini bilemeyebilirler. Hastalar, sağlık uzmanlarının eleştirisinden korkabilir ve kullanımlarını açıklamayabilir. Önceki araştırmalarda, kalp hastalarının <15'inin klinisyenleriyle TAT'ı tartıştığı saptanmıştır²⁰⁷. TAT tedavilerinin geleneksel FDA onaylı ilaçlarla karşılaştırıldığında daha doğal olduğu düşünüldüğünden, birçok hasta bu tedavilerin potansiyel olarak sorunlu olduğunu fark etmeyebilir²⁰⁷. Bu nedenle, KY hastalarının bakımını üstlenen sağlık profesyonelleri, kullanılan tedavi yelpazesini ve olası etkileşimleri tam olarak anlayabilmek için, eleştiri veya yargıda bulunmadan TAT kullanımını açıkça tartışmaya hazırlıklı olmalıdır. Toplumdaki eczacıların reçeteli ilaçlara erişimi vardır ve TAT'ı seçen hastalara danışmanlık yapmak ve hastaları değerlendirmek için benzersiz bir konumdadırlar²⁰⁷. Bu kritik müdahale, zaman kısıtlamaları nedeniyle rutin olarak yapılmasa da, yine de teşvik edilmelidir. Hastane ortamında, eczacıların TAT kullanımını sorgulama ve belgeleme olasılığı daha yüksektir²⁰⁷. Kardiyologları içeren multidisipliner bir ekip yaklaşımı, hemşireler, ileri düzey uygulama klinisyenleri ve eczacılar, TAT'ın belgelenmesini geliştirebilir ve ayrıca olumsuz ilaç reaksiyonlarını veya ilaç-CAM etkileşimlerini azaltabilir²⁰⁸. Ekip tabanlı bir yaklaşım, hemşireler ve eczacılar tarafından ilaç tedavisi uzlaşması sırasında hastaların TAT'ı açıklamasını teşvik ederek bakımı optimize eder, diğer tanı ve tıbbi bakım alanlarını yöneten kardiyologlar ve ileri düzey pratisyen klinisyenlerin yükünü taşıırken etkileşimler ve ilaç tedavisi yönetimi ile eczacıların uzmanlığından yararlanır. Tüm tıbbi sistemler, kiropraktörler (chiropractors)* ve osteopatik** tıp pratisyenleri ile işbirliğine hala ihtiyaç vardır ve KY'li hastalar, genel sağlık durumlarını daha iyi ve tedavilerini daha uyumlu hale getirmek amacıyla tamamlayıcı kendi kendine tedaviler hakkında açık diyalog ve şeffaflık oluşturmak için teşvik edilmelidir.

**Kayropraktik*, kırık, kanser veya romatizmadan kaynaklı olmayan, bel, sırt, boyun ağrısında kullanılan ve yurtdışından gelen bir sağlık mesleğidir. Eski Yunanca kökenli kelime 'Chiropractic', elle uygulama anlamını

taşımaktadır. İnsan organizmasının kendi sağlığını koruyabileceği gerçeğinden yola çıkan bu tedavi, insan vücudunu bütünsel olarak ele alır. Uygulanan tedaviyle vücut sağlığının doğal yollarla korunması ve direncin geliştirilmesi amaçlanır.

******Osteopatik tıp fakültelerinde MD müfredatına ek olarak 300-500 saat gibi kas ve iskelet sistemi teorik ve pratik uygulamaları verilmektedir. Verilen bu ek eğitime, “Osteopatik Manipülatif tıp” denir. Osteopatik Manipülatif Tıp, hastaların teşhis ve tedavisinde, osteopatik tıbbın ilkelerini, yapısal teşhisini ve osteopatik manipülatif tekniği kullanan uygulamadır. Osteopatik tıbbi yaklaşımına göre, fiziksel, ruhsal, duygusal ve akli sağlık, kişilerin genel sağlığı için önemli birer rol oynamaktadır. Osteopatik yaklaşıma göre, hastaların tedavisinde osteopatik manipülatif teknik tek başına kullanılabilirken, ilaç tedavisi, ameliyat, rehabilitasyon, beslenme ya da egzersizle de birleştirilebilmektedir.

Klinik Uygulama ve Halk Sağlığı Girişimleri için Düşünceler

1. Sağlık hizmeti profesyonellerinin, uygun olduğunda, mevcut CAM tedavileri hakkında yargılamadan hastalarla açık bir diyalog başlatmaları şiddetle tavsiye edilir.
2. Geleneksel ve geleneksel olmayan tıbbi sistem pratisyenleri ile multidisipliner işbirliği, kılavuza yönelik tıbbi tedaviye yardımcı tedavi olarak TAT kullanan KY hastalarında şeffaflığı, güvenliği ve sağlığı iyileştirmek için teşvik edilir.

ARAŞTIRMA VE GELECEK YÖNÜNDEKİ BOŞLUKLAR

KY hastalarında TAT'a büyük ilgi ve yaygın kullanım vardır. Bununla birlikte, bu müdahaleler, sınırlı veya yüksek kaliteli etkililik kanıtı olmaksızın kullanılmaktadır. Hastalığın önlenmesi ve tedavisi için diyet takviyeleri dahil CAM kullanımı, multi milyar dolarlık bir pazardır. Kullanımlarını destekleyecek yüksek kaliteli kanıt olmamasına rağmen, KY hastalarının TAT kullanımı olağandır². Genel olarak, bu tedavilerin önemli bir tedavi etkisine dair çok az kaliteli kanıt vardır. KY'de randomize klinik çalışmalarda test edildiğinde, birçok spesifik CAM tedavisi, iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda KV sonuçlarını düzeltmede başarısız olmuştur. Diğer KV hastalık durumlarında olduğu gibi, KY hastalarında TAT'ın rolünü destekleyecek kesin veriler yoktur. Bununla birlikte, preklinik ve klinik araştırmalardan elde edilen ve bu tedavilerin bazılarının KY'de klinik olarak önemli yararlı etkilere sahip olabileceğini düşündüren önemli miktarda kanıtın bulunduğu bir dizi CAM tedavisi vardır. Bu CAM müdahalelerinin bazıları için önemli vaatler olmasına rağmen, hiçbir fayda sağlamayan ve hatta istenmeyen zararlara yol açan birçok ajanın kullanılması muhtemeldir. KY hastalarında TAT'ı değerlendirmek için ek mekanistik ve translayonel çalışmalara ve iyi tasarlanmış, yeterince güçlü randomize klinik çalışmalara acil ihtiyaç vardır. Kılavuz önerileri sağlamak için yeterli olan yüksek kaliteli kanıt tabanı ancak bu randomize klinik çalışmalar yoluyla oluşturulacaktır. KY hastalarının araştırma sorularını şekillendirmeye, çalışılacak sonuçlara öncelik vermeye, çalışmaları tasarlamaya ve yürütmeye

ve yaygınlaştırmada önemli bir rol oynamaya yardımcı olma konusunda katılımı hayati önem taşır. Ayrıca, araştırma tasarımı, yürütülmesi, yaygınlaştırılması ve uygulanmasının tüm yönlerinde eşitlik, çeşitlilik ve kapsayıcılığa öncelik verilmesi önemlidir.

Randomize klinik çalışmalar için çeşitli potansiyel finansman kaynakları vardır. ABD’de Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi (*National Center for Complementary and Integrative Health*), klinik müdahale geliştirmenin tüm aşamalarına yönelik desteği hedefleyerek zihin ve vücut müdahaleleri ve doğal ürün çalışmaları için fon sağlar. Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleyici Sağlık Merkezi, araştırmacılar²⁰⁹ ve klinik araştırmaların gelişimini desteklemek için kaynaklar için bir dizi klinik araştırmaya özel finansman fırsatı duyurusu yayınladı²¹⁰. Finansman fırsatı duyuruları, Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi'nde yüksek araştırma önceliği belirlenmiş alanlarda zihin ve vücut müdahalelerinin etkilerini değerlendiren çok merkezli klinik araştırmalar için başvuruları teşvik eder. Bu araştırma alanları etkinlik, etkililik ve pragmatik randomize klinik araştırmaları içerebilir. Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleyici Sağlık finansmanı fırsatları merkezi, mevcut araştırmalardaki boşlukları gidermeye ve bu müdahaleler için daha güçlü bir kanıt temeli oluşturmaya yardımcı olmak için tasarlanmıştır.

Araştırma Girişimleri için Hususlar

1. KY hastalarında TAT'ın güvenliliğini ve etkinliğini değerlendirmek için ek mekanistik çalışmalara ve iyi tasarlanmış, yeterince güçlü randomize klinik çalışmalara acil ihtiyaç vardır.
2. Pragmatik randomize klinik deneyler, hastaları, klinisyenleri ve politika yapıcılarını TAT'ın yararları ve potansiyel riskleri konusunda daha iyi bilgilendirmeye yardımcı olabilir.
3. Araştırma sorularını şekillendirmeye, çalışmaları en iyi şekilde incelenecek sonuçlara öncelik vermeye, tasarlamaya ve yürütmeye yardımcı olmak için kalp yetmezliği olan hastaların dahil edilmesi ve CAM araştırmalarında eşitlik, çeşitlilik ve katılımın önceliklendirilmesinin sağlanmasının yanı sıra yaygınlaştırmada önemli bir rol oynaması önemlidir.

ÖZET/SONUÇ

Amerika Birleşik Devletleri'nde tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin kullanımındaki artan eğilim, çeşitli popülasyonları ve etnik kökenleri kapsamaktadır. Bu ajanlar sıklıkla bir sağlık uzmanına danışılmadan satın alınır ve hastalar tarafından ofis ziyaretleri sırasında nadiren rapor edilir.

- Sınırlı sayıda yayınlanan raporlar, bazı alternatif tedavilerin bazı klinik yararları olabileceğini, diğerlerinin ise KY'yi kötüleştirebileceğini veya KY'li yetişkinler tarafından yaygın olarak kullanılan ilaçlarla etkileşime girebileceğini göstermektedir (**Figür**). Bu popülasyonda TAT etkinliğini ve yan etkilerini daha fazla değerlendirmek için daha fazla araştırma ve güçlü randomize kontrollü çalışmalar garanti edilmektedir.

KY hastalarında şeffaflığı artırmak ve sonuçları iyileştirmek için hastalar, multidisipliner sağlık hizmeti uzmanları ve geleneksel olmayan pratisyenler arasında işbirliği, eğitim ve iletişim teşvik edilmektedir.

Potansiyel zararlı	Etkileşimler	Potansiyel Faydalı
Bitter Orange	✓	Co-Q10
Blue Cohosh	✓	D-Ribose
Devil's claw	✓	L-carnitine
Ginkgo	✓	Omega-3 fatty acids
Gosypol	✓	Thiamine (eksikliği ile)
Grapefruit Juice	doza bağımlı	Vitamin C (eksikliği ile)
Khella	✓	Vitamin D (eksikliği ile)
Licorice	✓	Yoga KYTT ile
Lily of the Valley	✓	Tai-Chi KYTT ile
Oleander	✓	
Strophanthus	✓	
Vitamin E		
Belirsiz Güvenlik	Etkileşimler	
Alcohol		
Aloe Vera	✓	
Caffeine	✓	
Guar gum	✓	
Hawthorn	FD. Teorik olarak	
L-arginine	✓	
Policosanol		

Figür. Potansiyel olarak zararlı olan tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar (sarı bölümde listelenmiştir), potansiyel olarak faydalı olan maddeler (yeşil bölümde listelenmiştir) ve belirli kişilerde belirli dozlarda faydalı olabilen ancak diğerlerinde ve genellikle aynı dozda zararlı olabilen çift yönlü etkileri olan maddeler. kalp yetmezliği olan hastalarda artan dozlar (pembe bölümde listelenmiştir).

Kardiyak ilaçlarla potansiyel etkileşimler, etkileşimler başlığı altında 'onay' işaretleri ile belirtilmiştir.

Kısaltmalar: Co-Q10- coenzyme Q10;KYTT- Kılavuzların yönlendirdiği tıpsal tedavi; ve FD- Farmakodiyamik

Temel kaynak- Complementary and Alternative Medicines in the Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001110

Kaynaklar

1. National Center for Complementary and Integrative Health. Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? April 2021. Accessed

May 17, 2022. <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>

2. Chow SL, Dorsch MP, Dunn SP, Jackevicius CA, Page RL 2nd, Trujillo T, Vardeny O, Wiggins B, Bleske BE. Key articles related to complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: part 1. *Pharmacotherapy*. 2010;30:109. doi: 10.1592/phco.30.1.109
3. Zick SM, Blume A, Aaronson KD. The prevalence and pattern of complementary and alternative supplement use in individuals with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2005;11:586–589. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.06.427
4. Tangkiatkumjai M, Boardman H, Walker DM. Potential factors that influence usage of complementary and alternative medicine worldwide: a systematic review. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20:363. doi: 10.1186/s12906-020-03157-2
5. Laiyemo MA, Nunlee-Bland G, Lombardo FA, Adams RG, Laiyemo AO. Characteristics and health perceptions of complementary and alternative medicine users in the United States. *Am J Med Sci*. 2015;349:140–144. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000363
6. Cui Y, Hargreaves MK, Shu XO, Liu J, Kenerson DM, Signorello LB, Blot WJ. Prevalence and correlates of complementary and alternative medicine services use in low-income African Americans and whites: a report from the Southern Community Cohort Study. *J Altern Complement Med*. 2012;18:844–849. doi: 10.1089/acm.2011.0363
7. Albert NM, Rathman L, Ross D, Walker D, Bena J, McIntyre S, Philip D, Siedlecki S, Lovelace R, Fogarty AM, et al. Predictors of over-the-counter drug and herbal therapies use in elderly patients with heart failure. *J Card Fail*. 2009;15:600–606. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.02.001
8. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:772–810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
9. US Food and Drug Administration. Complementary and alternative medicine products and their regulation by the Food and Drug Administration: draft guidance for industry. May 6, 2020. Accessed September 10, 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complementary-and-alternative-medicine-products-and-their-regulation-food-and-drug-administration>
10. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Public L. No. 103-417. 1994.
11. US Food and Drug Administration. Dietary supplement labeling guide:

- chapter I. general dietary supplement labeling. March 21, 2018. Accessed September 11, 2021. <https://www.fda.gov/food/dietary-supplementsguidance-documents-regulatory-information/dietary-supplement-labelingguide-chapter-i-general-dietary-supplement-labeling>
12. US Food and Drug Administration. Dietary supplements. August 16, 2019. Accessed September 11, 2021. [https://www.fda.gov/food/dietarysupplements#:~:text=FDA%20regulates%20both%20finished%20dietary,Act%20of%201994%20\(DSHEA\)%3A](https://www.fda.gov/food/dietarysupplements#:~:text=FDA%20regulates%20both%20finished%20dietary,Act%20of%201994%20(DSHEA)%3A)
13. US Food and Drug Administration. Information for consumers on using dietary supplements. August 16, 2019. Accessed September 11, 2021. <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/information-consumersusing-dietary-supplements>
14. National Center for Complementary and Integrative Health. Red yeast rice. July 2013. Accessed September 11, 2021. <https://www.nccih.nih.gov/health/red-yeast-rice>
15. Cohen PA, Avula B, Khan IA. Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1431–1434. doi: 10.1177/2047487317715714
16. National Center for Complementary and Integrative Health. What does NCCIH do? February 2, 2022. Accessed February 2, 2022. <https://www.nccih.nih.gov/>
17. TRC Healthcare. Natural medicines. 2022. Accessed May 17, 2022. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbssupplements/professional.aspx?productid=989>
18. USP. Dietary supplements verification program. Accessed May 17, 2022. from <https://www.usp.org/verification-services/dietary-supplements-verification-program>
19. Page RL 2nd, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, Piano MR, Rana JS, Saucedo JF; on behalf of the American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e131–e152. doi: 10.1161/CIR.0000000000000883
20. Liu J, Xu Z, Yang S, Du K, Zhang Y, Tan N, Sun X, Zhao H, Wang W. Efficacy and safety of Qishen granules for chronic heart failure: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23901. doi: 10.1097/MD.00000000000023901
21. US Food and Drug Administration. FDA regulation of cannabis and cannabisderived

- products, including cannabidiol (CBD). 2021. Accessed May 17, 2022.
<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd#statesallowing>
22. American College of Cardiology. Traditional Chinese medicine may benefit some heart disease patients. June 12, 2017. Accessed May 17, 2022.
<https://www.acc.org/about-acc/press-releases/2017/06/12/14/57/traditional-chinese-medicine-may-benefit-some-heart-disease-patients>
23. US Food and Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS). 2017. Accessed February 2, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers>
24. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer Zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol*. 2020;177:1212–1226. doi: 10.1111/bph.14936
25. Padilla H, Michael Gaziano J, Djoussé L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2010;38:84–89. doi: 10.3810/psm.2010.10.1812
26. Aguilar D, Skali H, Moyé LA, Lewis EF, Gaziano JM, Rutherford JD, Hartley LH, Randall OS, Geltman EM, Lamas GA, et al. Alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction after a myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2015–2021. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.042
27. Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, Finzi A, Marfisi RM, Cosmi D, Scarano M, Tognoni G, Maggioni AP, Porcu M, et al; GISSI-HF Investigators. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail*. 2015;8:428–437. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091
28. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure in hypertensive US male physicians. *Am J Cardiol*. 2008;102:593–597. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.031
29. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation*. 2007;115:34–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661868
30. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, Hirsch CH, Kitzman DW, Siscovick DS. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:305–311. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.066
31. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2002;136:181–191. doi: 10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00005
32. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA*.

2001;285:1971–1977. doi: 10.1001/jama.285.15.1971

33. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1753–1759. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00625-2

34. Deleted in proof.

35. Khan MS, Khan F, Fonarow GC, Sreenivasan J, Greene SJ, Khan SU, Usman MS, Vaduganathan M, Fudim M, Anker SD, et al. Dietary interventions and nutritional supplements for heart failure: a systematic appraisal and evidence map. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1468–1476. doi: 10.1002/ejhf.2278

36. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:196. doi: 10.1186/s12872-017-0628-9

37. Madmani ME, Solaiman AY, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrour Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD008684. doi: 10.1002/14651858.CD008684.pub2

38. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:268–275. doi: 10.3945/ajcn.112.040741

39. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:464–472. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.03.007

40. Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, Yazdani N. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: a systematic review of systematic reviews. *Indian Heart J*. 2018;70(suppl 1):S111–S117. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.031

41. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors*. 2003;18:91–100. doi: 10.1002/biof.5520180211

42. Zhao Q, Kebbaty AH, Zhang Y, Tang Y, Okello E, Huang C. Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Investig Med*. 2015;63:735–739. doi: 10.1097/JIM.0000000000000202

43. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2:641–649. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008

44. Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson SW, Gottlieb SS. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 2000;132:636–640. doi: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00006

45. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with

- congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1549–1552. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00064-9
46. Hofman-Bang C, Rehnqvist N, Swedberg K, Wiklund I, Aström H. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. The Q10 Study Group. *J Card Fail*. 1995;1:101–107. doi: 10.1016/1071-9164(95)90011-x
47. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig*. 1993;71(8 suppl):S134–S136. doi: 10.1007/BF00226854
48. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, Richards AM. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1435–1441. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.044
49. Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavera R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:43–45. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.11.033
50. Omran H, Illien S, MacCarter D, St Cyr J, Lüderitz B. D-Ribose improves diastolic function and quality of life in congestive heart failure patients: a prospective feasibility study. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:615–619. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00060-6
51. Bayram M, St Cyr JA, Abraham WT. D-ribose aids heart failure patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: a pilot study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9:56–65. doi: 10.1177/1753944715572752
52. MacCarter D, Vijay N, Washam M, Shecterle L, Sierminski H, St Cyr JA. D-ribose aids advanced ischemic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;137:79–80. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.025
53. Xin W, Wei W, Li X. Effects of fish oil supplementation on cardiac function in chronic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2012;98:1620–1625. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302119
54. Xin W, Wei W, Li X. Effects of fish oil supplementation on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:77. doi: 10.1186/1471-2261-12-77
55. Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2012;31:846–853. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.010
56. Djoussé L, Cook NR, Kim E, Bodar V, Walter J, Bubes V, Luttmann-Gibson H, Mora S, Joseph J, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids and incidence of heart failure hospitalization: VITAL-Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:784–786. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044645
57. Oikonomou E, Vogiati G, Karlis D, Siasos G, Chrysoshoou C, Zografos T, Lazaros G, Tsalamandris S, Mourouzis K, Georgiopoulos G, et al. Effects

of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. *Clin Nutr*. 2019;38:1188–1197. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.017

58. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dosedependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J*. 2011;161:915.e1–915.e9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.011

59. Nodari S, Metra M, Milesi G, Manerba A, Cesana BM, Gheorghiade M, Dei Cas L. The role of n-3 PUFAs in preventing the arrhythmic risk in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:5–15. doi: 10.1007/s10557-008-6142-7

60. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223–1230. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8

61. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:834–838. doi: 10.1016/j.healun.2006.03.005

62. Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S, Eleuteri E, Palvarini M, Vriz O, Pasotti M, Gorini M, Marchioli R, et al; GISSI-HF investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1345–1353. doi: 10.1093/eurjhf/hfq172

63. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD005312. doi: 10.1002/14651858.CD005312.pub2

64. Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, Ernst E. Adverse-event profile of *Crataegus* spp.: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:523–535. doi: 10.2165/00002018-200629060-00005

65. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2003;114:665–674. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00131-1

66. Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, Aaronson KD. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:990–999. doi: 10.1093/eurjhf/hfp116

67. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M; Survival and Prognosis: Investigation of *Crataegus* Extract WS 1442 in CHF (SPICE)

- trial study group. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1255–1263. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004
68. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh Crataegus berries (Crataegisan) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine.* 2003;10:363–369. doi: 10.1078/0944-7113-00312
69. Tauchert M. Efficacy and safety of crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:910–915. doi: 10.1067/mhj.2002.121463
70. Zapfe jun G. Clinical efficacy of crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phytomedicine.* 2001;8:262–266. doi: 10.1078/0944-7113-00041
71. Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, Siegrist J. [Crataegus Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II)]. *Fortschr Med.* 1996;114:291–296.
72. Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hübner WD. Efficacy of the Hawthorn (Crataegus) preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine.* 1994;1:17–24. doi: 10.1016/S0944-7113(11)80018-8
73. Leuchtgens H. [Crataegus Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study]. *Fortschr Med.* 1993;111:352–354.
74. Schröder D, Weiser M, Klein P. Efficacy of a homeopathic Crataegus preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:319–326. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00237-4
75. Tauchert M, Gildor A, Lipinski J. [High-dose Crataegus extract WS 1442 in the treatment of NYHA stage II heart failure]. *Herz.* 1999;24:465–474; discussion 475. doi: 10.1007/BF03044432
76. Habs M. Prospective, comparative cohort studies and their contribution to the benefit assessments of therapeutic options: heart failure treatment with and without Hawthorn special extract WS 1442. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004;11(suppl 1):36–39. doi: 10.1159/000080574
77. Zick SM, Gillespie B, Aaronson KD. The effect of Crataegus oxycantha Special Extract WS 1442 on clinical progression in patients with mild to moderate symptoms of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:587–593. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.04.008
78. O’Conolly M, Jansen W, Bernhöft G, Bartsch G. [Treatment of decreasing

cardiac performance. Therapy using standardized crataegus extract in advanced age]. *Fortschr Med.* 1986;104:805–808.

79. Heart Failure Society of America. Nonpharmacologic management and health care maintenance in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:e29-37. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.11.011

80. Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, Aaronson KD, Bleske BE. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol.* 2003;43:637–642.

81. Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yaseri M, Imani H. Effect of l-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr.* 2021;40:3037–3044. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.044

82. Fontanive P, Saponati G, Iurato A, Volterrani C, Boni A, Piccioni L, Dini FL; L-Arginine in Heart Failure Study Group. Effects of L-arginine on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire quality-of-life score in patients with chronic systolic heart failure. *Med Sci Monit.* 2009;15:CR606–CR611.

83. Watanabe G, Tomiyama H, Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J Hypertens.* 2000;18:229–234. doi: 10.1097/00004872-200018020-00015

84. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:706–713. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00602-6

85. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and safety of L-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6274854. doi: 10.1155/2017/6274854

86. Serati AR, Motamedi MR, Emami S, Varedi P, Movahed MR. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. *Cardiology.* 2010;116:178–182. doi: 10.1159/000318810

87. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D'Ambrosio G, Boni L, Di Biase M, Biasco G, Hugenholtz PG, Rizzon P. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:380–387. doi: 10.1016/0735-1097(95)80010-e

88. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt 3):S120–S123. doi: 10.1067/mhj.2000.103917

89. Study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:70–76. doi: 10.1053/ehj.1998.1271

90. Anand I, Chandrashekhyan Y, De Giuli F, Pasini E, Mazzeletti A, Confortini

- R, Ferrari R. Acute and chronic effects of propionyl-L-carnitine on the hemodynamics, exercise capacity, and hormones in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12:291–299. doi: 10.1023/a:1007721917561
91. Jain A, Mehta R, Al-Ani M, Hill JA, Winchester DE. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: a meta-analysis and systematic review. *J Card Fail.* 2015;21:1000–1007. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.005
92. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O’Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congest Heart Fail.* 2013;19:214–222. doi: 10.1111/chf.12037
93. Smithline HA, Donnino M, Blank FSJ, Barus R, Coute RA, Knee AB, Visintainer P. Supplemental thiamine for the treatment of acute heart failure syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:96. doi: 10.1186/s12906-019-2506-8
94. Keith M, Quach S, Ahmed M, Azizi-Namini P, Al-Hesayen A, Azevedo E, James R, Leong-Poi H, Ong G, Desjardins S, et al. Thiamin supplementation does not improve left ventricular ejection fraction in ambulatory heart failure patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:1287–1295. doi: 10.1093/ajcn/nqz192
95. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, der Maur CA, Suter PM, Vergopoulos A, Erne P. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:159–164. doi: 10.1007/s00392-011-0376-2
96. Smithline HA. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med.* 2007;25:124–126. doi: 10.1016/j.ajem.2006.05.008
97. Shimon I, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, Rosenthal T, Motro M, Halkin H, Ezra D. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med.* 1995;98:485–490. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80349-0
98. Wannamethee SG, Bruckdorfer KR, Shaper AG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Plasma vitamin C, but not vitamin E, is associated with reduced risk of heart failure in older men. *Circ Heart Fail.* 2013;6:647–654. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000281
99. Wang T, Liu Z, Fu J, Min Z. Meta-analysis of vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53:110–116. doi: 10.1080/14017431.2019.1612084
100. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Clin Cardiol.* 2016;39:56–61. doi: 10.1002/clc.22473
101. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Gruska A, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Berthold HK, Gouni-Berthold I, et al. Vitamin D supplementation of 4000 IU daily and cardiac function in patients with advanced heart failure: the EVITA trial. *Int J Cardiol.* 2019;280:117–123. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.027
102. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017;38:2279–2286. doi: 10.1093/eurheartj/ehx235
103. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, et al. Effects of Vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2593–2603. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.508
104. Boxer RS, Hoit BD, Schmotzer BJ, Stefano GT, Gomes A, Negrea L. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2014;20:334–342. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.01.019
105. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:861–868. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.015
106. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:84–90. doi: 10.1016/j.jchf.2012.11.003
107. Witham MD, Crichton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3:195–201. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.907899
108. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754
109. Amin A, Minaee S, Chitsazan M, Naderi N, Taghavi S, Ardeshtiri M. Can vitamin D supplementation improve the severity of congestive heart failure? *Congest Heart Fail.* 2013;19:E22–E28. doi: 10.1111/chf.12026
110. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, Admon D. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:357–366. doi: 10.1093/eurjhf/hfr175
111. Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, Ferone D, Murialdo G. High prevalence of vitamin D deficiency and its association

- with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:633–640. doi: 10.1016/j.numecd.2010.01.002
112. Boxer RS, Kenny AM, Cheruvu VK, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with functional capacity in older adults with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160:893–899. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.004
113. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3927–3935. doi: 10.1210/jc.2008-0784
114. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:321–327. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.013
115. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:454–461. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01601.x
116. Lee H, Kim TH, Leem J. Acupuncture for heart failure: A systematic review of clinical studies. *Int J Cardiol*. 2016;222:321–331. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.195
117. Kristen AV, Schuhmacher B, Strych K, Lossnitzer D, Friederich HC, Hilbel T, Haass M, Katus HA, Schneider A, Streitberger KM, et al. Acupuncture improves exercise tolerance of patients with heart failure: a placebo-controlled pilot study. *Heart*. 2010;96:1396–1400. doi: 10.1136/hrt.2009.187930
118. Middlekauff HR, Hui K, Yu JL, Hamilton MA, Fonarow GC, Moriguchi J, Maclellan WR, Hage A. Acupuncture inhibits sympathetic activation during mental stress in advanced heart failure patients. *J Card Fail*. 2002;8:399–406. doi: 10.1054/jcaf.2002.129656
119. Huang J, Qin X, Shen M, Xu Y, Huang Y. The Effects of tai chi exercise among adults with chronic heart failure: an overview of systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:589267. doi: 10.3389/fcvm.2021.589267
120. Chen X, Savarese G, Cai Y, Ma L, Lundborg CS, Jiang W, Wen Z, Lu W, Marrone G. Tai chi and qigong practices for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:2034625. doi: 10.1155/2020/2034625
121. Taylor-Piliae R, Finley BA. Benefits of tai chi exercise among adults with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35:423–434. doi: 10.1097/JCN.0000000000000703

122. Ren X, Li Y, Yang X, Li J, Li H, Yuan Z, Sun Y, Shang H, Xing Y, Gao Y. The effects of tai chi training in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2017;8:989. doi: 10.3389/fphys.2017.00989
123. Gomes-Neto M, Rodrigues ES Jr, Silva WM Jr, Carvalho VO. Effects of yoga in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103:433–439. doi: 10.5935/abc.20140149
124. Krishna BH, Pal P, Pal G, Balachander J, Jayasettiaseelon E, Sreekanth Y, Sridhar M, Gaur G. A randomized controlled trial to study the effect of yoga therapy on cardiac function and N terminal Pro BNP in heart failure. *Integr Med Insights.* 2014;9:1–6. doi: 10.4137/IMI.S13939
125. Krishna BH, Pal P, Pal GK, Balachander J, Jayasettiaseelon E, Sreekanth Y, Sridhar MG, Gaur GS. Effect of yoga therapy on heart rate, blood pressure and cardiac autonomic function in heart failure. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:14–16. doi: 10.7860/JCDR/2014/7844.3983
126. Yeh GY, Wood MJ, Wayne PM, Quilty MT, Stevenson LW, Davis RB, Phillips RS, Forman DE. Tai chi in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2013;19:77–84. doi: 10.1111/chf.12005
127. Redwine LS, Tsuang M, Rusiewicz A, Pandzic I, Cammarata S, Rutledge T, Hong S, Linke S, Mills PJ. A pilot study exploring the effects of a 12-week t'ai chi intervention on somatic symptoms of depression in patients with heart failure. *J Altern Complement Med.* 2012;18:744–748. doi: 10.1089/acm.2011.0314
128. Yeh GY, McCarthy EP, Wayne PM, Stevenson LW, Wood MJ, Forman D, Davis RB, Phillips RS. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:750–757. doi: 10.1001/archinternmed.2011.150
129. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, Cerrito A, Massaro R, Arisi A, Franchini A, Sposato B, Rosano G. Tai chi enhances the effects of endurance training in the rehabilitation of elderly patients with chronic heart failure. *Rehabil Res Pract.* 2011;2011:761958. doi: 10.1155/2011/761958
130. Pullen PR, Thompson WR, Benardot D, Brandon LJ, Mehta PK, Rifai L, Vadnais DS, Parrott JM, Khan BV. Benefits of yoga for African American heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:651–657. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181bf24c4
131. Pullen PR, Nagamia SH, Mehta PK, Thompson WR, Benardot D, Hammoud R, Parrott JM, Sola S, Khan BV. Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2008;14:407–413. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.12.007
132. Barrow DE, Bedford A, Ives G, O'Toole L, Channer KS. An evaluation of the effects of Tai Chi Chuan and Chi Kung training in patients with symptomatic heart failure: a randomised controlled pilot study. *Postgrad Med J.* 2007;83:717–721. doi: 10.1136/pgmj.2007.061267

133. Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, Stevenson LW, Eisenberg DM, Wayne PM, Goldberger AL, Davis RB, Phillips RS. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2004;117:541–548. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.04.016
134. Howie-Esquivel J, Lee J, Collier G, Mehling W, Fleischmann K. Yoga in heart failure patients: a pilot study. *J Card Fail*. 2010;16:742–749. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.011
135. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans, 2020–2025. December 2020. Accessed September 11, 2021. https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf
136. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113:709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376
137. Khan MS, Khan F, Fonarow GC, Sreenivasan J, Greene SJ, Khan SU, Usman MS, Vaduganathan M, Fudim M, Anker SD, et al. Dietary interventions and nutritional supplements for heart failure: a systematic appraisal and evidence map. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1468–1476. doi: 10.1002/ehhf.2278
138. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, et al. Effect of highdose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
139. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
140. Curfman G. Omega-3 fatty acids and atrial fibrillation. *JAMA*. 2021;325:1063. doi: 10.1001/jama.2021.2909
141. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. 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. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
142. Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB, Okin PM, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Wachtell K. Impact of alcohol habits and smoking on the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press*. 2012;21:6–11. doi: 10.3109/08037051.2011.622978

143. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;136:192–200. doi: 10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00007
144. Alwis US, Haddad R, Monaghan TF, Abrams P, Dmochowski R, Bower W, Wein AJ, Roggeman S, Weiss JP, Mourad S, et al. Impact of food and drinks on urine production: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2020;74:e13539. doi: 10.1111/ijcp.13539
145. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:515–525. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.074
146. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacother.* 2006;40:53–57. doi: 10.1345/aph.1G488
147. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice/felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:14–23. doi: 10.1067/mcp.2001.113185
148. Fetrow A, Juan RL, eds. *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
149. Zuchinali P, Souza GC, Pimentel M, Chemello D, Zimerman A, Giaretta V, Salamoni J, Fracasso B, Zimerman LI, Rohde LE. Short-term effects of high-dose caffeine on cardiac arrhythmias in patients with heart failure: a randomized clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1752–1759. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6374
150. Bailey DG, Dresser GK, Urquhart BL, Freeman DJ, Arnold JM. Coffee/antihypertensive drug interaction: a hemodynamic and pharmacokinetic study with felodipine. *Am J Hypertens.* 2016;29:1386–1393. doi: 10.1093/ajh/hpw081
151. van Dijk R, Ties D, Kuijpers D, van der Harst P, Oudkerk M. Effects of caffeine on myocardial blood flow: a systematic review. *Nutrients.* 2018;10:E1083. doi: 10.3390/nu10081083
152. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): a case report. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17:908–910. doi: 10.1111/jch.12593
153. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991–1995). *Drug Saf.* 1997;17:342–356. doi: 10.2165/00002018-199717050-00006
154. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2000;108:276–281. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00454-4
155. Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA.

- Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006888. doi: 10.1002/14651858.CD006888.pub3
156. Zeng X, Liu M, Yang Y, Li Y, Asplund K. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003691. doi: 10.1002/14651858.CD003691.pub2
157. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (Ginkgo biloba) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13:e277–e284.
158. Wu YW, Chik CL, Knazek RA. An in vitro and in vivo study of antitumor effects of gossypol on human SW-13 adrenocortical carcinoma. *Cancer Res*. 1989;49:3754–3758.
159. Kovacic P. Mechanism of drug and toxic actions of gossypol: focus on reactive oxygen species and electron transfer. *Curr Med Chem*. 2003;10:2711–2718. doi: 10.2174/0929867033456369
160. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P, Lhermitte MA. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:373–378. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00163.x
161. Zitron E, Scholz E, Owen RW, Lück S, Kiesecker C, Thomas D, Kathöfer S, Niroomand F, Kiehn J, Kreye VA, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation*. 2005;111:835–838. doi: 10.1161/01.CIR.0000155617.54749.09
162. Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Pasquazzi E, Schifano E, Velitti S, Mitra M, Marigliano V, Paroli M, et al. Effects of pink grapefruit juice on QT variability in patients with dilated or hypertensive cardiomyopathy and in healthy subjects. *Transl Res*. 2008;151:267–272. doi: 10.1016/j.trsl.2008.03.002
163. Superko HR, Haskell WL, Sawrey-Kubicek L, Farquhar JW. Effects of solid and liquid guar gum on plasma cholesterol and triglyceride concentrations in moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1988;62:51–55. doi: 10.1016/0002-9149(88)91363-x
164. Knopp RH, Superko HR, Davidson M, Insull W, Dujovne CA, Kwiterovich PO, Zavoral JH, Graham K, O'Connor RR, Edelman DA. Long-term blood cholesterol-lowering effects of a dietary fiber supplement. *Am J Prev Med*. 1999;17:18–23. doi: 10.1016/s0749-3797(99)00039-2
165. Tuomilehto J, Karttunen P, Vinni S, Kostiaainen E, Uusitupa M. A doubleblind evaluation of guar gum in patients with dyslipidaemia. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1983;37:109–116.
166. Salenius JP, Harju E, Jokela H, Riekkinen H, Silvasti M. Long term effects of guar gum on lipid metabolism after carotid endarterectomy. *BMJ*. 1995;310:95–96. doi: 10.1136/bmj.310.6972.95

167. Simons LA, Gayst S, Balasubramaniam S, Ruys J. Long-term treatment of hypercholesterolaemia with a new palatable formulation of guar gum. *Atherosclerosis*. 1982;45:101–108. doi: 10.1016/0021-9150(82)90175-7
168. Lembcke B, Häsler K, Kramer P, Caspary WF, Creutzfeldt W. Plasma digoxin concentrations during administration of dietary fibre (guar gum) in man. *Z Gastroenterol*. 1982;20:164–167.
169. Rauwald HW, Brehm O, Odenthal KP. The involvement of a Ca²⁺ channel blocking mode of action in the pharmacology of Ammi visnaga fruits. *Planta Med*. 1994;60:101–105. doi: 10.1055/s-2006-959426
170. Duarte J, Pérez-Vizcaino F, Torres AI, Zarzuelo A, Jiménez J, Tamargo J. Vasodilator effects of visnagin in isolated rat vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 1995;286:115–122. doi: 10.1016/0014-2999(95)00418-k
171. Durate J, Vallejo I, Pérez-Vizcaino F, Jiménez R, Zarzuelo A, Tamargo J. Effects of visnadine on rat isolated vascular smooth muscles. *Planta Med*. 1997;63:233–236. doi: 10.1055/s-2006-957660
172. Harvengt C, Desager JP. HDL-cholesterol increase in normolipaeemic subjects on khellin: a pilot study. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1983;3:363–366.
173. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, Ernst KV, Kelemen MD, Townsend SN, Capriotti A, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295:58–64. doi: 10.1001/jama.295.1.58
174. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, Yerramadha MR, Ali Y, Helal E, Camporesi EM. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3:125–138. doi: 10.1177/2042018812454322
175. Komagamine J, Kaminaga M, Omori T, Tatsumi S. The use of Kampo medications that may cause heart failure in hospitalized acute heart failure patients in a Japanese hospital. *J Gen Fam Med*. 2021;22:141–147. doi: 10.1002/jgf2.411
176. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2017;31:699–707. doi: 10.1038/jhh.2017.45
177. Yarnell E, Abascal K. Botanicals for regulating heart rhythms. *Alternative Complement Ther*. 2003;9:125–129. doi: 10.1089/107628003322017350
178. Botelho AFM, Miranda ALS, Freitas TG, Milani PF, Barreto T, Cruz JS, Melo MM. Comparative cardiotoxicity of low doses of digoxin, ouabain, and oleandrin. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20:539–547. doi: 10.1007/s12012-020-09579-1
179. Deleted in proof.
180. Askarpour M, Ghaedi E, Roshanravan N, Hadi A, Mohammadi H, Symonds

- ME, Miraghajani M. Policosanol supplementation significantly improves blood pressure among adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019;45:89–97. doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.023
181. Mercurio V, Pucci G, Bosso G, Fazio V, Battista F, Iannuzzi A, Brambilla N, Vitalini C, D'Amato M, Giacobelli G, et al. A nutraceutical combination reduces left ventricular mass in subjects with metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2020;39:1379–1384. doi: 10.1016/j.clnu.2019.06.026
182. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Niazi AK, O'Keefe JH, Hu T. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: systematic review and metaanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Ochsner J*. 2013;13:495–499.
183. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, et al; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1338–1347. doi: 10.1001/jama.293.11.1338
184. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:347–350. doi: 10.2459/01.JCM.0000223257.09062.17
185. Chae CU, Albert CM, Moorthy MV, Lee IM, Buring JE. Vitamin E supplementation and the risk of heart failure in women. *Circ Heart Fail*. 2012;5:176–182. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963793
186. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Vitamin E. 2021. Accessed November 5, 2021. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
187. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
188. Pradhan P LM, Methot J, Cloutier L, Leclerc J. Investigating adverse drug reactions: which tool is the most comprehensive and easy-to-use in a clinical context? Paper presented at: 11^e édition du Colloque Annuel du RQRM, Virtual Meeting, June 10–11, 2021.
189. US Food and Drug Administration. CFSAN Adverse Event Reporting System (CAERS). January 31, 2022. Accessed February 10, 2022. from <https://www.fda.gov/food/compliance-enforcement-food/cfsan-adverseevent-reporting-system-caers>
190. Government of Canada. Report a side effect. November 15, 2021. Accessed

- November 2021. from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>
191. Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB, Okin PM, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Wachtell K. Impact of alcohol habits and smoking on the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press*. 2012;21:6–11. doi: 10.3109/08037051.2011.622978
192. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkienė J, Chioncel O, et al; ESC Scientific Document Group. 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. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333
193. Stevens LM, Linstead E, Hall JL, Kao DP. Association between coffee intake and incident heart failure risk: a machine learning analysis of the FHS, the ARIC Study, and the CHS. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e006799. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006799
194. Bodar V, Chen J, Sesso HD, Gaziano JM, Djoussé L. Coffee consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;40:133–137. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.216
195. Qian SZ, Jing GW, Wu XY, Xu Y, Li YQ, Zhou ZH. Gossypol related hypokalemia. Clinicopharmacologic studies. *Chin Med J (Engl)*. 1980;93:477–482.
196. Qian SZ. Gossypol-hypokalaemia interrelationships. *Int J Androl*. 1985;8:313–324. doi: 10.1111/j.1365-2605.1985.tb00844.x
197. Ye YX, Akera T, Ng YC. Modification of the positive inotropic effects of catecholamines, cardiac glycosides and Ca²⁺ by the orally active male contraceptive, gossypol, in isolated guinea-pig heart. *Life Sci*. 1989;45:1853–1861. doi: 10.1016/0024-3205(89)90538-9
198. de Peyster A. Gossypol. In: Wexler P, ed-in-chief. *Encyclopedia of Toxicology*. 3rd ed. Elsevier; 2014:782–785.
199. Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishy V, Weissgarten Y, Golik A, Scapa E. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 2001;23:369–373. doi: 10.1097/00007691-200108000-00008
200. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:281–297. doi: 10.2165/00129784-200404050-00002
201. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP, Trupp RJ, Lindenfeld J; on behalf of the 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. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e32–e69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000426

202. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013;185:309–316. doi: 10.1503/cmaj.120951

203. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M; Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract WS 1442 in CHF (SPICE) trial study group. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1255–1263. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004

204. National Archives and Records Administration. Code of Federal Regulations. §184.1408 Licorice and licorice derivatives. 2022. Accessed May 17, 2022. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-B/section-184.1408>

205. Dey P. The pharmaco-toxicological conundrum of oleander: potential role of gut microbiome. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110422. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110422

206. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, et al; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1338–1347. doi: 10.1001/jama.293.11.1338

207. Ventola CL. Current issues regarding complementary and alternative medicine (CAM) in the United States: part 1: the widespread use of CAM and the need for better-informed health care professionals to provide patient counseling. *P T*. 2010;35:461–468.

208. Milfred-Laforest SK, Chow SL, Didomenico RJ, Dracup K, Ensor CR, Gattis-Stough W, Heywood JT, Lindenfeld J, Page RL 2nd, Patterson JH, et al. 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. *J Card Fail*. 2013;19:354–369. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.02.002

209. National Center for Complementary and Integrative Health. NCCIH clinical trial funding opportunity announcements, September 10, 2021. Accessed September 11, 2021. <https://www.nccih.nih.gov/grants/funding/clinicaltrials>

210. National Center for Complementary and Integrative Health. NCCIH clinical research toolbox. September 10, 2021. Accessed September 11, 2021. <https://www.nccih.nih.gov/grants/toolbox>