

KONJESYONLU KALP YETERSİZLİĞİNDE DİÜRETİK KULLANIMI

2019- ESC Kalp Yetersizliği Derneği'nden Pozisyon Bildirimi

(European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155 /doi:10.1002/ejhf.1369)

Kalp yetersizliğinde Konjesyon

Konjesyonun Tanımı ve Mekanizmaları

Kalp yetersizliğinde konjesyon, kalbin dolum basınçlarının artması sonucunda olan hücre dışı sıvı birikiminin belirtileri ve semptomları olarak tanımlanır. Dolum basınçları, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının, plazma volümü ve venöz kapasitans / kompliyansın bütünlüğüne (entegre) sonucudur. Artmış nörohumoral aktivasyon ile KY, artan renal sodyum ve su tutkusu/isteği durumuna neden olarak plazma hacminin artmasına yol açar.

Ayrıca, artan sempatik debi; splanknik arteriyel ve venöz vazokonstriksiyona yol açarak sonuçta kanın splanknik kapasitans damarlarından sistemik dolaşıma yeniden dağılımına yol açar. Bu, volüm genişlemesinin zaten mevcut olduğu koşullarda, yeniden dağıtım yoluyla etkin dolaşım volümünü daha da artırır. Sonuç olarak, venöz dönüş ve kardiyak dolum basınçları artar. Aslında, venöz kapasitans fonksiyonu, uzun süredir devam eden venöz konjesyon ve / veya akut KY'de artmış sempatik aktivasyon durumlarında bozulur, tehlikeye girer. Daha da önemlisi, aşırı volüm yüklenmesi ve konjesyon terimi çoğu zaman birbirinin yerine kullanılır.

Ancak AKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 54'ünün başvuru öncesi ay boyunca ≤ 1 kg aldığı gösterildi, bu aşırı volüm yükünün AKYHF'nin patofizyolojisini inkomplet karakterize ettiğini ve bu hastalarda yeniden volüm dağıtımının da konjesyonun bulgu ve semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bundan başka, KY sıklıkla vücut ağırlığı değişikliklerinin de yorumlanmasını zorlaştıran kaşeksi ile ilişkilidir.

Kaşeksi ayrıca plazma onkotik basıncını düşüren plazma proteinlerinin kaybına neden olur, böylece plazma interstisyumdan plazmanın yeniden dolumunu engeller.

- Ek olarak, hastanede yatış sırasında kilo kaybının düzelmesinin, hastane içi veya taburculuk sonrası morbidite veya mortalite düzelmesi ile mutlaka ilişkili olması gerekmez; buna karşılık çıkış sonrası kilo alımı kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.
 - Bu nedenle, akut ve kronik KY tanısı ve tedavisi için ESC kılavuzları, konjesyonu bulunan hastalarda akut yeniden sıvı dağılımının hakiki aşırı volüm yüklenmesinden ayırt edilmesini önermektedir (tavsiye sınıfı yok).

Kalp Yetersizliğinde Konjesyonun Tesbit Edilmesi

Her ne kadar intravasküler basınç-volüm ilişkisi bireyler ve klinik durumlar arasında değişebilse de, KY'de konjesyonu teşhis etmenin altın standardı sağ atriyal ve pulmoner kapiller uç basınçlarını (PKUB) direk ölçen kalp kateterizasyonudur. Ancak, bu tekniğin invazif niteliği klinik uygulamada rutin kullanımını sınırlar.

- Ayrıca, dekonjestif tedaviye rehberlik etmek için pulmoner arter kateterizasyonunun kullanılması, ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) çalışmasında hemodinamikte önemli derecede iyileşme olmasına rağmen, seri klinik değerlendirmeyle karşılaştırıldığında klinik sonuçları düzeltmedi. Non-

invaziv klinik ve teknik tıkanıklık değerlendirmelerinin tanısal doğruluğu, invaziv hemodinamik değerlendirmeye karşı onaylanmıştır ve değişken duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.. Konjesyonun fiziksel semptom ve bulguları, kalbin yükselen dolum basınçlarına ve / veya artan dolum basınçlarına sekonder ekstrasellüler toplanan sıvının saptanmasına dayanır.

- Bu nedenle, juguler venöz nabız, hastanın volüm durumunu belirleyen en kullanışlı fiziksel bulgudur.
- Yükselmiş jugüler venöz pulsasyon (JVP) sadece sistemik konjesyonu tespit etmekle kalmaz, aynı zamanda yüksek JVP ve yüksek sol kalp dolum basıncı ile arasında iyi bir sensitivite (% 70) ve spesifite (% 79) vardır. JVP'de tedavi ile JVP'de değişiklikler, genellikle sol taraftaki dolum basıncındaki değişikliklerle paraleldir.
- Ancak, JVP yüksekliğinin derecesine ilişkin gözlemciler arasında anlamlık açısından değişiklik mevcuttur. PKUB ≥ 22 mmHg olan hastaların % 42'sinde fiziksel muayenede konjesyon bulguları (raller, ödem ve JVP yüksekliği) yoktu.
- Ek olarak, mevcut uygulamada ve gerçek yaşamda kardiyoloji pratiğinde fizik muayenenin gerçekleştirilmesinde becerilerin azalması da vardır.
- Ayrıca, göğüs röntgeni; akciğer konjesyon ve plevral sıvı bulgularını gösterebilirken, konjesyonlu hastaların % 20'sinde göğüs röntgeni normaldir.
- Akciğer ultrasonu interstisyel ödem ve plevral efüzyonların ekarte edilmesinde daha iyidir. Akciğer ultrasonu, damar dışına (interstisyum ve alveollere) çıkan sıvıdan kaynaklanan B- çizgilerini tespit eder.
 - İki taraflı olarak iki interkostal boşlukta üçten fazla B- çizgisi, akut KY'de interstisyel ve alveoler ödemin tespiti için tanısal olarak kabul edilir.
- Ekokardiyografik parametreler, akut KY'de daha az kesin olmasına rağmen, sağ ve sol taraftaki dolum basınçlarını tahmin etmek için kullanılabilir.
 - Sağ atriyal basınçların tahmini, vena kavanın kollapsibilitesi ve genişliği değerlendirilerek yapılabilir. Doppler görüntüleme ve doku Doppler sol tarafın dolum basınçlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
 - Artan dolum basınçları ile erken diyastolik mitral giriş akım hızlarında (E dalgası) bir artış meydana gelir. Bu, düşük e' değerinde, özellikle E dalgası yavaşlama süresi kısa ve A dalgası hızları düşük olduğunda, artan dolum basınçlarının göstergesidir.
- Kılavuzlar, akut KY'li tüm hastalarda, özellikle dispnenin kardiyak olmayan nedenlerinden ayırt edilmesi için natriüretik peptidlerin (NP) ölçümünü önermektedir (Sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi A)⁷.
 - NP'lerin konjesyonlu akut KY'yi dışlamada negatif öngörücü değeri yüksektir.
 - Akut KY'yi dışlamak için eşikler: B tipi natriüretik peptid (BNP) <100 pg / mL, N-terminal pro BNP (NT-proBNP) <300 ng / mL ve orta bölgesel (mid-regional) pro atriyal natriüretik peptid <120 pg / mL.
 - Kalp yetersizliği veya kalp hastalığı hikayesi olan hastalarda; konjesyonun semptom ve bulgularının kombinasyonu, bir indikatör göğüs röntgeni ve yükselmiş NP'lerin ölçümü, konjesyonun teşhisini sağlar. Yerel temin edilebilirliğine göre, bu testler transtorasik ekokardiyografi veya akciğer ultrasonu ile desteklenebilir.
- ESC kurallarına uygun olarak direk hemodinamik değerlendirme; kardiyojenik şok, refrakter pulmoner ödem, sol ve sağ kalbin dolum basınçları arasında şüpheli uyumsuzluk gösteren hastalar veya hemodinamik durumu belirsizlik gösterenler için ayrılmalıdır (sınıf IIb tavsiye, kanıt düzeyi C)⁷.

Övolemının Belirlenmesi

Akut dekompanseasyon ile yatırılan birçok hasta hastaneden rezidüel klinik konjesyon ile taburcu edilir. Örneğin, DOSE-AHF (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) çalışmasında hastaların sadece % 15'inin dekonjestif tedaviden sonra tedavi eden doktorları tarafından övolemik olduğu değerlendirildi.

- Önemli olarak, taburculuktaki klinik konjesyon; özellikle renal fonksiyonun kötüleşmesinde, kötü sonuçlar ve yeniden kabulün güçlü bir göstergesidir. Bununla birlikte, taburculukta konjesyonun klinik bulgu ve semptomları sınırlı olan hastalarda bile sonuçlar kötü kalabilir, bu sonuç subklinik konjesyonun rolünü işaret eder⁴⁵. Dispnenin hafifletilmesi, dekonjesyonun kötü markeridir, dispnesi olmayan hastaların ise

sıklıkla hala önemli klinik veya hemodinamik konjesyonu bulunur. Aynısı, hasta stabil olduğu zaman benzer vücut ağırlığı kaybına ulaşmada da geçerlidir. Övoleminin veya dekonjesyon tedavisi için optimal durma noktasının belirlenmesi, KY'de büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Şu anda, övolemiyi belirlemek için güvenilir yatak başı pratik bir test mevcut değildir; çünkü övoleminin neleri kapsadığı henüz net değildir. Teorik olarak, vücudun aşırı interstisyel sıvı olmadan metabolik talepleri karşılamasına veya kardiyak dolum basınçlarında zararlı bir artış gelişmemesine izin veren optimal bir sıvı hacmi ile ilgilidir.

- Teorik olarak optimal sıvı volümü; aşırı interstisyel sıvı olmadan veya kardiyak dolum basınçlarında zararlı bir artış olmadan vücudun metabolik ihtiyacını sağlayan sıvı volümüdür.
- Gerçekten, konjesyonu tespit etmek için invaziv- olmayan klinik testlerin çoğu yükselmiş dolum basınçlarını (sağ atriyal basınç >7 mmHg, PKUB >18 mmHg) kullanmıştır. Ancak, bunların rezidüel hemodinamik konjesyonu olmayanlarda övolemik noktayı tespit etmedeki performansları belirsizdir.

Dekonjesyon durumunu saptamada, ölçümlerinin kolaylığından biyomarkere ilgi giderek artmaktadır. Konjesyonun biyomarkeri olarak verdiği hizmet sadece belirli bir zaman noktasında konjesyon ile korele olmasını gerektirmez ayrıca da konjesyon durumunda değişikliklere hızlı ve güvenilir cevap vermesi de gerekir.

- NP'ler artan miyokardiyal duvar stresine cevap olarak salınırlar, dolayısı ile yükselmiş kalp içi dolum basınçlarını yansıtır. Bununla birlikte, birçok ek faktör duvar stresine ek olarak NP seviyelerini etkileyebilir.
 - Akut kalp yetersizliğinde NP kılavuzluğunda dekonjestif tedavinin klinik sonucu düzelttiği gösterilememiştir. Bununla birlikte, zaman içinde NP konsantrasyonlarındaki değişiklikler, kendiliğinden veya uygun tıbbi tedavinin uygulanmasıyla elde edilmiş olsun, daha önce yükselmiş NP seviyelerindeki azalmalar klinik sonuçlardaki bir iyileşmeyle ilişkili görüldüğü için riski daha da katmanlaştırmaya yardımcı olabilir.
 - Çözünebilir CD146, karbonhidrat antijeni-125 ve adrenomedulin, vasküler konjesyonu daha kesin olarak yansıtan yeni biyomarkelerdir. Kardiyak konjesyonu yansıtan NP'lerin değerine ek olarak potansiyel olarak artımlı bilgi sunabilirler. Bununla birlikte, günümüzde bunların kullanımları araştırma alanıyla sınırlıdır ve klinik uygulamaya daha az yerleşmiştir.
 - Dekonjesyondan sonra hemoglobinde bir artış (hemokonsantrasyon), intravasküler volüm azalmasının bir işareti olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, hemokonsantrasyon yalnızca iki zaman noktası arasındaki plazma volümünde rölatif azalma için bir destek sağlar ve bu nedenle mutlak plazma volümünün (hedef olabilir) bir bulgusu değildir. Sadece, geç hemokonsantrasyon (hastane yatışının son gününde) düzelmiş sonuç ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu bulgu dekonjestif tedaviyi yönlendirmek için zayıf bir adaydır.
 - Ek olarak, hematokritteki değişiklikler küçüktür ve kanama, flebotomi, kanın splenik birikmesi ve postural değişiklikler ile de ilişkili olabilir.
 - Önemli olarak; dekonjestif tedavi sırasında plazma kreatininindeki artış klinik uygulamada sıklıkla etkin dolaşım volümünün azalması olarak yorumlanır, tedaviyi uygulayan hekimleri daha fazla dekonjesyonun böbrekte tübülüs hasarına neden olabileceği yanlış varsayımı ile dekonjestif tedaviyi azaltmaları için ikna eder.
 - Gerçekten de, dekonjesyon sırasında kreatininindeki artış, özellikle konjesyon devam eden hastalarda dekonjestif tedaviyi otomatik olarak durdurmamalıdır. Dekonjesyon sırasında kreatinin artışı, intrinsek renal tübülüs hasarıyla ilişkili değildir. Hastalar kötüleşen böbrek fonksiyonlara karşılık devam eden konjesyon ile taburcu edilirlse klinik sonuçları oldukça kötüdür.
 - Ek olarak, volüm durumundaki değişikliklere destek için biyomarker seviyelerinin seri değerlendirilmesi üzerinde fazla durulması, önemli rezidüel konjesyonu olmayan hastalarda potansiyel olarak hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve diğer olumsuz olay oranını arttıran kulp- diüretiklerinde uygun olmayan doz artışına yol açabilir. Buna karşılık, düzelmiş biyomarker düzeyleri, dekonjesyonun sağlandığı konusunda yanlış güvence verebilir.
- istirahatte ve dinamik manevralar sırasında klinik değerlendirmeyi ve lokal uzmanlığa göre teknik değerlendirmelerle desteklenen biyomarkerleri kullanarak konjesyon öncesi ve taburculuk öncesi çok parametrel bir değerlendirmenin kullanılması muhtemelen en iyi çağdaş stratejidir (Figür -1).

DEĞİŞKENLER:					
Ortopne:	Hiçbiri		Hafif	Orta	Ciddi/ en kötü
JVB (cm)	<8 ve HJR yok	<8	8- 10 veya HJR +	11-15	>16
Hepatomegali		yok	Karaciğer kenarı	Belirgin pulsatil büyümüş	Massif büyümüş ve hassas
Ödem		hiç yok	+1	+2	+3/+4
6MWT (m)	>400	300- 400	200- 300	100- 200	<100
NP (ikisinden biri) BNP NT-proBNP		<100 <400	200- 299 400- 1500	300- 500 1500- 300	>500 >3000
Göğüs- radyografisi	Temiz	Temiz	Kardiyomegali	• Pulmoner venöz Konjesyon • Küçük plevral efüzyonlar	• Interstisyel veya alveolar ödem
Vena kava Görüntüleme	Kisinden hiçbirisi • Max çap >2.2 cm • <%50 kollabe olabilme	İkisinden biri • Max çap >2.2 cm • <%50 kollabe olabilme	İkisinden biri • Max çap >2.2 cm • <%50 kollabe olabilme	İkisinden biri • Max çap >2.2 cm • <%50 kollabe olabilme	Herikisi • Max çap >2.2 cm • <%50 kollabe olabilme
Akciğer US	28 bölge tarandığında <15 B- çizgileri	28 bölge tarandığında 15-30 B-çizgileri	28 bölge tarandığında 15-30 B-çizgileri	28 bölge tarandığında 15-30 B-çizgileri	28 bölge tarandığında <30 B- çizgileri

Figür -1. Taburculukta Bütünleştirici Övolaemi / Konjesyon Değerlendirmesi.

Kısaltmalar: HJR-Hepatojuguler reflü; JVB- Juguler ven basıncı;6MWT-6 dakika yürüme testi; NP- Natriüreytik peptidler; BNP-Beyin batriüretik peptid; US- Ultrason

(*European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155*)

Kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Etki Mekanizmaları

Aşırı volüm yüklenmesi ile konjesyon durumunda, NH hiperaktivasyon ile sodyum ve suyun kronik tutulumu damar içi volümü daha da arttırır ve aşırı ekstrasvasküler sıvı birikmesiyle sonuçlanır. Ultrafiltrasyon dışında, sodyum ve sudan kurtulmanın tek yolu artan renal natriürez ve diürezdir. Diüretikler renal sodyum ve su çıkışını arttırırlar. Diüretikler ile başarılı diürez için klinisyen kullanılan ajanın (seçimi, dozajı ve kullanım şekli için) farmakokinetiği ve farmakodinamiği hakkında detaylı bilgiye sahip olmak zorundadır ⁶³. Farklı diüretiklerin hücresel mekanizmalarının etki bölgesi **Fig- 2'de** listelendi ve bunların farmakolojik özelliklerinin bi özeti **Tablo 2'de** sunuldu.

Tablo -2. Diüretiklerin Farmakolojisi

Özellikler	Asetazolamid	Kulp- diüretigi	Tiyazid benzeri diüretikleri	MRA	Amilorid
Etki yeri:	Proksimal nefron	Henlenin çıkan kulpu	Erken distal-lovruk tubulus	Erken distal tubulus	Geç distal tubulus
Başılama doz/olağan kronik doz:	Oral 250-375 mg İntravenöz 500 mg.	• Furosemid 20-40/40-240 mg • Bumetanid 0.5- 1.0/1.0- 1.5 mg. • Torsemid: 5- 10/10- 20 mg. İv ve oral – kulp- diüretigi dozları benzer	• HCTZ: 25/12.5- 100 mg • Metolazon 2.5/2.5- 10 mg. • Klortalidon: 25/25- 200 mg. • Klortiyazid: 500- 1000 mg. (İv formül mevcut) • Yalnızca akut K'Y'de oral kullanımı, kronik stabil K'Y'de günlük ayakta kullanım için tiyazidler önerilmemektedir.	• Spironolakton 25/25- 50 mg. • Eplerenon 25/25- 50 mg. • Kanrenoat: 25- 200 mg/ kronik kullanım için dağıl.	5/10 mg
Tavsiye edilen tolere edilebilen Maksimum doz:	Oral 500mgX3/gün Oral 500 mgX3/gün	• Furosemid 400- 600 mg • Bumetanid 10- 15 mg • Torsemid: 200- 300 mg.	• HCTZ 200 mg. • Metolazon 20mg • Klortalidon: 100 mg. • Klortiyazid: 1000 mg.	50- 100 mg (Hepatolojide 400 mg'doza kadar)	20 mg
Yarılanma ömrü:	2-4- 5.4h	• Furosemid 1.5- 3.0h • Bumetanid 1- 1.5 h • Torsemid: 3.0-6.0 h	• HCTZ: 6- 15h • Metolazon: 6- 20 h • Klortalidon: 45- 60h	• Kanrenoat 16.5 h • Eplerenon: 3- 6 h	Normal GFR: 6- 9h. GFR<50 mL/dk: 21- 144h.
Başılama:	Oral 1h İv: 15- 60dk.	Oral 0.5- 1h İv: 5- 10 dk. Sk: 0.5h. • Minimal diüretik etki	Oral: 1- 2.5h İv: Klortiyazid iv temin edilebilir, etkisi 30 dk bağlar.	Oral: 48- 72h Potasyum Kanrenoat: 2.5h • Canrenone, spironolaktonun aktif metabolitidir. İntravenöz potasyum canrenoat, intravenöz formülasyondur ve 2.5 saatlik uygulamadan sonra önemli plazma seviyelerine neden olacak şekilde canrenone	Oral 2h İv temin edilemiyor.

Kalp Yetersizliğinde Diüretik Cevabı ve Direnci

Övleminin elde edilmesinde aşırı volüm yüklenmesi ve diüretik cevabın derecesi tedavinin başarısını belirleyecektir.

Diüretik uygulamasından sonra natriürez veya diürez indüklemeye kapasitesi diüretik yanıtı olarak tanımlanır.

- Diüretik direnci, “övolemi elde etme olasılığını sınırlayan natürezis ve diürez azalmasıyla sonuçlanan diüretiklere karşı bozulmuş hassasiyet” olarak tanımlanır. Diüretik yanıtı her zaman, uygulanan diüretik ajanın dozu, tipi ve volüm yükü, vücut kompozisyonu (yapısı) ve böbrek fonksiyonunun derecesi ışığında yorumlanmalıdır. Kulp-diüretikler kalp yetersizliğinde diüretik tedavisinin temelini oluşturduğundan, diüretik direnci ve kulp- diüretigi direnci terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılır.

Alınan diüretik rejimine verilen yanıtı değerlendirmek için doktorların diüretik cevabının bir göstergesine ihtiyacı vardır.

Günümüzde, net sıvı çıkışı ve vücut ağırlığındaki değişiklikler sıklıkla kullanılmaktadır.

- Vücut ağırlığının (Kilo) değerlendirilmesi (tartılma) basit bir ölçüm görünebilir, fakat teknik olarak zordur ve vücut ağırlığındaki günlük dalgalanmalar yeniden volüm dağılımındaki değişiklikleri gösteremeyebilir. Ayrıca, kilo kaybı ile sıvı çıkışı arasında zayıf bir korelasyon vardır.
- Diüretik tedavisinin amacı fazla sodyumdan (ve beraberindeki su) kurtulmaktır. İdrar sodyum içeriğinin ölçülmesi son zamanlarda diüretik cevabının bir göstergesi olarak yeniden ilgi görmüştür.

Özellikle diüretikle aşırı diürez devam ederken konjesyonlu hastanın düşen kilosunun sonraki günlerde artması veya durması; yer çekimine (tartıya) yansımayan volümün yeniden dağılımını işaret eder®.

- Devamlı toplanan idrarda sodyumun ölçülmesine ek olarak, kulp- diüretik uygulamasının ardından 1-2 saat sonra toplanan bir spot idrar örneği, 6 saatlik toplanan idrardaki toplam sodyum çıktısıyla mükemmel bir korelasyon göstermiştir. Bu strateji klinisyenin sistematik ve zamanında kulp- diüretiği cevabını belirler; potansiyel olarak tedavide daha zamanında ayarlamalar yapılma olasılığını sağlar. Bununla birlikte, akut KY'de kulp- diüretik tedavisinin ardışık günlerde kullanımı sırasında idrar sodyum bileşimi önemli ölçüde değişir.
- Çıkışı Sürekli artan idrar volümüne (diürez) rağmen, renal sodyum çıkışı (natriürez) zamanla azalır. Bu nedenle, kulp- diüretik tedavisinin birbirini izleyen günlerinde; değişmiş böbrek hemodinamiği, farklı substrat (sodyum ve/veya diüretikler) ulaşımı, nörohormonal faktörler ve yapısal böbrek değişiklikleri gibi sayısız faktörle ilgili olabilen giderek artan oranda hipotonik idrar oluşur.
- Diüretik direncinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAAS aktivasyonu; nefron remodelingi, önceden varolan böbrek fonksiyon değişiklikleri; diüretiklerin kesintiye uğrayan farmakokinetikleri ve dinamikleri ve yavaş yeniden plazma dolumu nedeniyle intravasküler sıvı boşalmasını içerir. Bu nedenle, erken ve tekrarlayan tedavi değerlendirmesine dayanan diüretik tedavide değişikliklerle başarılı bir dekonjesyon sağlamaya odaklanan 'aşamalı' farmakolojik yaklaşımın, kötüleşen böbrek fonksiyonlu (dekompansasyondan önceki 12 hafta içerisinde > 0.3mg / dL serum kreatinin artışı) hastalarda standart yüksek doz kulp- diüretiklerinden daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (DOSE-AHF).

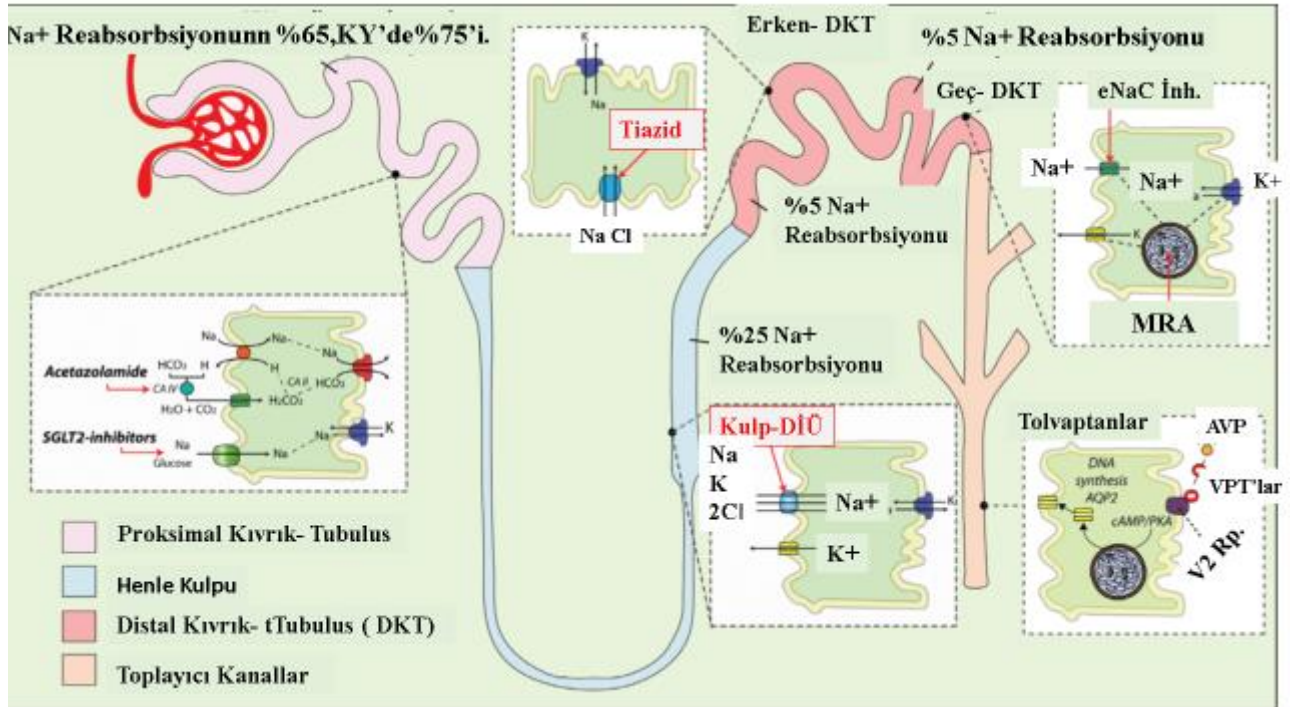


Fig -2. Farklı Diüretiklerin Sodyum Reabsorpsiyonunda Nefrondaki Bölgelere Etkileri ve Etki Şekli .

Kısaltmalar: VP-Vaplanlar; RP- reseptörler; Inh-inhibitörler; Reabsorb- Reabsorbsiyonu; diü- diüretik; MRA- Mineralokortikoid reseptör antagonistleri.

(European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155)

Akut Kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Pratık Kullanımı

Tedavinin Amaçları

Akut dekompanse hastalarda dekonjestif tedavileri başlatmadan önce, eğer aşırı volüm yüklenmesi veya volümün yeniden dağılımı konjesyona katkıda bulunuyorsa, ayrımı yapılmalıdır.

- Konjesyon ve aşırı volüm yüklenmesi ile bulunan hastalarda tedavinin amaçları: (a) Rezidüel aşırı volüm yüklenmesi olmadan dekonjesyonu sağlamak. Ancak, dekonjestif tedavinin en iyi durma noktasını belirlemek genellikle zordur; (b) Organ perfüzyonunu garanti altına almak için yeterli perfüzyon basınçlarının sağlanması; (c) Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedaviler diüretik yanıtı artırabildiğinden ve uzun dönem sağkalımı düzelttiğinden sürdürülmeli. KYdEF veya KYKEF'li hastalar dekompanse olduklarında genellikle benzer konjesyon profili ile ortaya çıkabilirler. Akut KY'de diüretik tedavi ve değerlendirmesine yönelik aşamalı pratik yaklaşım, **Sekil 3**'te yansıtılmaktadır.
- Övolemi elde edildikten sonra, kulp- diüretik tedavisi, övolemiyi koruyabilecek en düşük dozda sürdürülmelidir.

Ek olarak, ilaç uyumu, hastalık modifiye edici tedavinin artırılarak titrasyonu, kardiyak rehabilitasyon, altta yatan komorbidlerin tedavisi için hastalar ayrıntılı, çok disiplinli KY tedavi yaklaşımı programına alınır; sağlık ekibi ile zamanında takip, esasen ilave cihaza-dayalı ve tıbbi girişimsel tedaviler için hasta taranır .

Kulp- Diüretikleri:

Kulp- diüretikleri, akut KY'de diüretik tedavisinin bel kemiğini oluşturur ve hastaların % 90'ından fazlasında kullanılırlar. Kulp- diüretiği ağırlıklı olarak proteine bağlanır (>% 90) ve birkaç organik anyon taşıyıcısıyla proksimal kıvrık tubülüs içine salgılanması gerekir. Bu nedenle, yeterli plazma ile yeterli doz seviyeleri çok önemlidir, KY'de renal perfüzyon sıklıkla düşer, kulp- diüretiğinin tubüler sekresyonunun azalmasına neden olur. Ek olarak, plazma protein içeriğinin azalması da kulp- diüretiklerinin sekresyonunun azalmasına neden olabilir. Kulp- diüretikler, Henle'nin yükselen kulbunda Na-K-2Cl sempatörünü (*simporter*;- *hücre zarında birçok farklı tipte molekülün taşınmasında rol oynayan ayrılmaz bir zar proteinidir*) inhibe ederek sodyum ve klorür atılımını (ve tiyazidlerden daha az olsa da potasyumun atılımını) artıran en güçlü diüretik etkiye sahiptir. Farklı kulp- diüretiklerinin farmakolojik özellikleri **Tablo 2**'de sunulmaktadır.

- Oral yoldan verilen furosemidin biyoyararlanımı oldukça değişkendir (% 10-90) ve gastrointestinal sistemden kan dolaşımına emilimiyle belirlenir. Torsemid ve bumetanidin oral biyoyararlanımı tutarlı olarak % 80-90'dan yüksektir. Ek olarak, torsemid, KY'li hastalarda furosemid veya bumetanide kıyasla daha uzun bir yarı ömre sahiptir⁸⁴. Oral furosemidin geniş bir biyoyararlanım aralığı göz önüne alındığında, dönüşüm hesaplamasında değişiklik mevcuttur. Bu nedenle, bir oral 40 mg furosemid dozu genellikle 10-20 mg torsemide ve 0.5-1 mg bumetanide eşdeğerdir.
- Önemli olarak, kulp- diüretikleri ayrıca, makula densa tarafından klorid alımını bloke ederek renin salımına yol açar ve RAAS'ı daha da uyarır. Ayrıca, kulp- diüretiklerin kronik kullanımı, tübüler hücrelerin hipertrofisi ile kompensatuar distal tübüler sodyum reabsorbsiyonuna sebep olarak natriürezin azalmasına neden olur.
- Kılavuzlar konjesyonda; bağırsak ödemeine bağlı olarak oral diüretiklerin (özellikle furosemid) emilimi azalabileceğinden akut KY'de kulp- diüretiklerinin intravenöz kullanılmasını önermektedir (sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi B).
- İntravenöz kulp- diüretiklerinin optimal dozlanması ve zamanlaması yerinde olur. Kulp- diüretikler, natriürezisi desteklemek için eşik konsantrasyon gösterirler; bunlar ile bazal sodyum atılım oranını aşmadan önce minimum bir ilaç dozu gerektirir. Daha sonra da dozda log-lineer (logaritmik lineer) bir artış natriüretik cevapta tavan elde etmek için gereklidir.

Kulp- diüretik dozunun bu tavanın ötesine daha da yükseltilmesi, daha yüksek oranda zirve natriürez ile sonuçlanmayacaktır; ancak eşik seviyesinde daha uzun bir kulp- diüretik periyoduna yol açar ve böylece toplam natriürez artar.

Benzer şekilde çoklu uygulamalar, natriüretik eşiğin üstünde geçen süreyi arttırdığı için ek natriürezise neden olabilir. Bu farmakolojik özellikler kulp- diüretiklerin akut kalp yetmezliğinde kullanımı için aşağıdaki önerilere yol açar:

- Akut KY'li diüretik almayan (naive) hastalara en az 20-40 mg furosemid veya furosemid eşdeğeri intravenöz olarak verilmelidir. Doz-cevap eğrisinde sağa kayma ile ilişkili olduğundan önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğunda hastalarda daha yüksek doz dikkate alınmalıdır.
- Ayaktan diüretik rejiminde olan hastalar, akut KY'de en azından önceden verilen oral dozu intravenöz yoldan almalıdırlar.

DOSE-AHF çalışması, düşük doza (ev dozuna eşit) kıyasla yüksek kulp- diüretik dozunun (ev dozunun 2.5 katı en az 80 mg ve eşdeğeri) dispne rahatlaması, vücut ağırlığında değişim ve net sıvı kaybından ibaret

sekonder sonlanım noktalarında olumlu bir etki yarattığını göstermiştir. Yüksek doz grubunda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi (kreatininde 0.3 mg / dL'den fazla artış olarak tanımlanır) daha fazla gerçekleşti. Bununla birlikte, DOSE-AHF çalışmasının post-hoc analizi, kreatinindeki bu artışın daha kötü bir sonucu ortaya koymadığını göstermiştir. Ayrıca, yüksek doz grubu daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi, 'tavan' eşliğine ulaşmak için alınan toplam kulp- diüretik miktarı için ayarlandığında kulp- diüretik dozunun yeterliliğinin önemli olduğunu gösterir.

Bir hastada bireysel tavan dozunun belirlenmesi zordur ve kulp- diüretikler ile önceki tedavi, vücut kompozisyonu, volüm yükünün yük derecesi ve böbrek fonksiyonu dahil sayısız faktörden etkilenir.

- Bununla birlikte, 400-600 mg furosemid ile 10-15 mg bumetanid arasında değişen bir intravenöz doz, genellikle sınırlı ek natriürezin beklenmesi gereken, fakat yan etkilerin de artmaya devam edeceği maksimum günlük toplam doz olarak kabul edilir. Genel olarak, kulp- diüretikler çoklu dozlarda verilir (günde iki ila üç kez). İntravenöz loop diüretikler mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır, çünkü erken kulp- diüretik uygulaması daha düşük hastane içi mortalite ile ilişkilidir.
- DOSE-AHF çalışmasında primer son noktada sürekli veya bolus infüzyonu arasında fark görülmedi. Ancak bu çalışmada infüzyon grubunda; infüzyon öncesinde infüzyonun hızla eşik doza ulaşmasını sağlayan bolus yükleme yapılmadı.

- Eğer, "yüksek bolus infüzyon" verilirse, natriüretik eşğin üzerindeki süreyi maksimize etmek ve geri tepen (ribound) sodyum tutulmasını önlemek için dozlar en az 6 saat aralıklarla birkaç doza bölünmelidir.
- "Sürekli infüzyon", sürekli bir plazma kulp- diüretik konsantrasyonunun anında elde edilmesini sağlayan öncesinde bir bolus yükleme dozu ile yapılmalıdır⁶.

Basamaklı (aşamalı) Farmakolojik Stratejiler:

Erken Değerlendirme ve Kulp- Diüretiği Yoğunlaşması

Intravenöz kulp- diüretiklerin diüretik etkisinin büyük kısmı ilk birkaç saat içinde meydana gelir ve natriürez 6-8 saat sonra bazal sodyum atılımına geri döner.

- Dolayısıyla, diüretik yanıtın erken değerlendirilmesi garanti edilir ve zayıf diüretik yanıtı olan hastaların tanımlanması sağlanır. Bu, kulp- diüretik dozunun erken yoğunlaştırılmasına ve / veya ardışık nefron blokajı (farklı etki modeli olan diüretiklerin kombinasyonu) stratejisinin kullanılmasına izin verecektir. Her ne kadar bu kavram henüz deneme amaçlı olarak test edilmemiş olsa da, böyle bir strateji çeşitli açılardan önemlidir: (a) İlk olarak, konjesyonun devam etmesi, organ fonksiyonunu daha fazla tehlikeye sokar. İkincisi, (b) plazma yeniden dolum hızı (sıvının interstisyumdan plazma bölmesine taşınma hızı) dekonjesyon sırasında düşebilir. Üçüncüsü, (c) hastalar genellikle yoğun bakım uyumunun normal bir koşuştan daha yoğun olduğu tedavinin ilk günlerinde akut bakım ünitelerine yatırılır.

Ek olarak, (d) daha hızlı dekonjesyon hastanede kalış süresinin kısa olması gereken sağlık sistemlerinde değerli olabilir. Vital bulgularına ek olarak günlük vücut ağırlığı ve konjesyonun semptomlarının değerlendirilmesi ESC Tarafından onaylandı (sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi C).

Kardiyo-Renal Disfonksiyon Çalışma Grubu (Cardio-Renal Dysfunction Study Group), tedaviye başladıktan hemen sonra diüretik yanıtın aktif olarak değerlendirilmesini önermektedir.

- Diüretik yanıtı, (PANEL-Şekil 3)'te belirtildiği gibi idrar volümü ve diüretik sonrası (spot) idrar sodyum içeriği kullanılarak değerlendirilebilir. Standardizasyon ve güvenilir sonuçlar elde etmek için, konjesyon ile başvuran hastaların diüretik uygulanmasından önce mesanelerini boşaltmaları gerekir. Mesane boşalma derecesi potansiyel olarak bir mesane taraması (bladder scan) kullanılarak kontrol edilebilir. Daha sonra, idrar 'spot' sodyum içeriğinin tayini, klinisyenin diüretik cevabını yorumlamasını sağlar, böylece sodyum içeriği düşükse müdahale etme fırsatı sağlar.

- Aşırı volüm yüklenmesi ile konjesyona karşı, 2 saat sonra <50–70 mEq / L 'spot' idrar sodyum içeriği ve / veya ilk 6 saat boyunca <100-150 mL saatlik idrar çıkışı, genellikle diüretik yanıtı yetersiz hastayı tanımlar.

İlk intravenöz kulp- diüretiği uygulamasının ardından yeterli idrar volümü oluşan hastalarda, idrar sodyum miktarı evrensel olarak yüksektir. Bununla birlikte, daha yeni veriler, orta ile düşük miktarda idrar çıkaran hastalarda, spot idrar sodyum içeriği, idrar miktarının üstünde KY kabulleri hakkında bağımsız prognostik bilgiler sunmuştur.

- Kulp- diüretik dozunun hemen iki katına çıkarılması, kulp- diüretiğinin tavan dozunun daha önce elde edilmesini sağlayabilir. Bu dozlara ulaşıldıktan sonra, kulp- diüretiğinin dozunun daha fazla yükseltilmesinin natriürez/diürezde daha fazla artışa neden olmadığı saptandığında başka bir diüretik ajanın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.

CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure) çalışmasında aşamalı farmakolojik tedavi stratejisi, kötüleşmiş böbrek fonksiyonu ve persistan konjesyonu olan akut dekompanse KY hastalarında ultrafiltrasyon ile karşılaştırıldı.

Kulp- diüretik dozajının ayarlanması ve tiyazid benzeri bir diüretik ilavesi ile idrar çıkışının erken değerlendirmesini kullanan “farmakolojik tedavi yaklaşımı”, ultrafiltrasyona kıyasla eşit dekonjesyona neden oldu, fakat daha az ciddi olumsuz olayla sonuçlandı.

DOSE-AHF ve ROSE-AHF çalışmaları ile yapılan post-hoc karşılaştırmaları, “aşamalı bir farmakolojik tedavi yaklaşımının”, böbrek fonksiyonundan ödün vermeden daha fazla net sıvı ve kilo kaybı ile ilişkili olduğunu gösterdi .

- İdrar sodyum içeriği nadiren dekonjestif tedavinin ilk günü sırasında idrar çıkışına uyumsuz olarak değiştiğinden (hasta tarafından aşırı sıvı alımı olmadığında), ilk gün boyunca diüretik yoğunluğunu ayarlamak için idrar sodyum içeriğini her zaman idrar hacmiyle birlikte değerlendirmek mantıklı görünüyor.

Ardışık (ardarda gelen) dekonjesyon günleri sırasında idrar sodyum miktarının kullanımının önemi belirsizdir. CARRESS-HF çalışmasında, günde > 5 L'lik idrar çıkışı, doktorların diüretik yoğunluğunu azaltmasına fırsat vermiştir; ancak böbrek fonksiyonu ve kan basıncı stabil kalırsa, diüretik rejiminin devam etmesi kabul edilebilir.

Tiyazid veya Tiyazid Benzerlerinin Birlikte Kullanımı

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler distal kıvrımlı tubulüs içindeki sodyum-klorür yardımcı-taşıyıcısını (cotransporter- [NKK], ‘sodium–chloride co-transporter’) bloke eden geniş bir ajan sınıfını kapsar .

Kronik kulp- diüretiği ile birlikte distal artmış sodyum isteğinin kısmen üstesinden gelebilirler.

Farklı moleküller, NKK'nin benzer etkisine sahiptir; ancak bunlar yarı ömürleri ve hedef dışı etkileri (Tablo - 2) açısından farklılık gösterir.

Kulp- diüretiklerin aksine, Metolazon ve Chlorthalidone, yavaş bir gastrointestinal emilim (8 saate kadar uzayan) ve çok uzun bir yarı ömre sahiptir; bu nedenle düşük oral dozlar başlatılırsa, İntravenöz kulp- diüretiği uygulanmadan saatler önce verilmelidir, çünkü sabit bir dozaj durumuna ulaşılması uzun zaman alacaktır.

Bununla birlikte, Klorotiyazidin kısa bir yarı ömrü vardır, bu yüzden kulp- diüretiklere daha yakın verilmelidir.

- Sağlıklı bireylerde, tiyazidin maksimum diüretik etkisi sınırlıdır ve monoterapide kullanıldığında kulp- diüretiğinin maksimum % 30-40'ı kadar bir diüretik cevabı oluşturur . Tiyazidler ayrıca tübüllere salgılanması için yeterli renal kan akımı gerektiren proteine bağlıdır. Ayrıca, tiyazidler ile Sodyum iyonu kaybı başına 2 - 3 iyon potasyum atıldığından kaliürezi anlamlı indükleyebilir. Potasyum kaybeden bu etki özellikle KY gibi yüksek aldosteron durumlarında belirgindir.
- Akut KY'de tiyazidler kullanma gerekçesi (uzun süreli), kulp- diüretiği uygulama durumunda artmış distal nefron sodyum isteğinin bulunmasına dayanır. Gerçekten de, hayvan verileri kulp- diüretik direncini bir ölçüde açıklayabilen distal nefron hipertrofinin, kronik kulp diüretik uygulamasını takiben meydana geldiğini gösterdi.

Geleneksel öğretimin aksine, daha yeni kanıtlar düşük glomerüler filtrasyon oranına (<30 mL / dak) sahip hastalarda tiyazidlerin etkinliğini destekledi .

Gerçek dünya eğilimli bir analizde; KY hastalarında tiyazidlerin düşük-doz kulp- diüretiği ile kombine ve yüksek dozda kulp- diüretiklerin kullanıldığı KY hastalarında tiyazidler fakat yüksek doz kulp- diüretikleri değil, “tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite riskini işaret eden hiponatremi ve hipokalemi oluşumunun” bağımsız öngöreniydi¹⁰³.

- DOSE-AHF çalışmasında yüksek doz loop diüretiklerin göreceli güvenliği göz önüne alındığında, bir tiyazid diüretik eklenmeden önce kulp- diüretik dozunun yoğunlaştırılması tercih edilebilir. Ancak, CARRESS-HF çalışmasında, Metolazon ilavesi, aşamalı farmakolojik algoritmanın intrensek bir parçasıydı; sonuç olarak HF-SA (the Heart Failure Society of America) pratik kılavuzunda tiyazidler ikinci-sıra ajanlar olarak önerilmiştir.
-

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

MRA'lar (Mineralocorticoid receptor antagonists) pleiotropik etkiler gösterir; ancak böbrekteki etkileri distal nefrondaki sodyum ve potasyum kanallarının ekspresyonunu / aktivitesini düzenlemekten oluşur.

- MRA'lar, semptomatik kronik KYdEF'de, aşırı nörohormonal aktivasyon tarafından oluşturulan “aldosteron kaçışını” önleyen, hastalık modifiye edici bir tedavi ajanı olarak kuvvetle tavsiye edilmiştir (sınıf I)^{104,105}.
- Son zamanlarda akut KY'de, standart kulp- diüretik tedavisine ek olarak yüksek doz MRA tedavisinin artan diüretik etkisi test edilmiştir ([ATHENA-HF trial] the Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure)¹⁰⁶: Günde 100 mg spironolakton ile yapılan tedavi,

NT-proBNP'nin azaltılmasında veya 96 saat sonra idrar çıkışının artırılmasında günde 25 mg'dan üstün değildi.

Bununla birlikte, (Tablo 2)'de gösterildiği gibi, Spironolakton; oral alımdan sadece 48-72 saat sonra etki başlangıcı olan bir ön- ilaçtır, bu (ilk hafta içinde) gözlenen sıfır- etkiyi açıklayabilir.

Bununla birlikte, yüksek doz MRA, hiperkalemiye veya böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olmadığından güvenlidir. Ayrıca, MRA tedavisi, potasyum tüketen kulp- ve tiyazid diüretiklerinin hipokalemik etkisinin dengelenmesinde faydalı olabilir. Önemli olarak, veriler MRA'ların KYdEF'de hastalık değiştirici bir ilaç sınıfı olarak az kullanıldığını işaret eder.

○ *Uzman görüşüne göre:* Düzenli bir dozda (25 mg) MRA'nın erken başlatılması, tedaviye bağlı hipokaleminin azaltılmasında faydalı olabilir ve KYdEF hastalarının optimize edilmiş bir hastalık modifiye edici tedavi rejiminde taburcu olma olasılığının daha yüksek olmasını sağlayabilir.

Ancak, MRA'nın akut ortamlarda kullanımı, hiperkalemi gelişmesi durumunda geçici olarak kesilerek kişiselleştirilmelidir.

Asetazolamid

KY'deki hemodinamik değişiklikler ve buna bağlı olarak artan filtrasyon fraksiyonu, böbrek kan akışında azalma nedeniyle Proksimal nefron sodyum isteğinde önemli artışlar meydana getirir. Patofizyolojik açıdan, proksimal tubuluslarda sodyum reabsorbsiyonunu hedeflemenin KY'de birkaç potansiyel faydası vardır.

1. Sodyumun çoğu özellikle dekompanse kalp yetersizliğinde proksimal nefronda reabsorbe edilir.
 2. Makula densa hücrelerine daha fazla klor verilmesi, renin üretimini azaltarak nörohumoral aktivasyonu azaltır.
 3. Endojen Natriüretik Peptidler (distal nefronda etkili olan) muhtemelen etkilerini geri kazanacaktır. Karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid, proksimal tubuluslarda sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder.
- Dekompense KY ve belirgin aşırı volüm yüklenmiş hastalarda yapılan gözlemsel bir çalışmada; Asetazolamid ilavesi ile (Kulp- diüretik üstünde 500 mg intravenöz bolus) 40 mg furosemid eşdeğeri doz başına yaklaşık 100 mmol Na + atılımı ile düzelen diüretik cevabını göstermiştir.
 - Ek olarak, diüretik tedavisine refrakter akut volüm yüklü 24 hastanın dahil edildiği küçük bir randomize çalışmada; kulp- diüretikleri ile kombinasyon halinde Asetazolamid, diüretik cevabını etkin olarak artırmıştır.

Panel-Algoritma. Şekil-3: Akut kalp yetmezliğinde diüretik kullanımına yönelik akış şeması. (A) Aşırı volüm yükü ile konjesyon. (B) 24 saat sonra tedavi algoritmi. Kulp- loop diüretik dozu sürekli infüzyon veya bolus infüzyonu olarak uygulanabilir.

(European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155)

AKUT KALP YETERSİZLİĞİNDE DİÜRETİK KULLANIMI ALGORİTMASI:

Aşırı Volüm yükü ile konjesyonlu .



1-Akut Tedavi Fazı:

Gelişin ilk saati içinde ;

Kulp- diüretiği almıyor ('naive')?

- a) **Hayır:** Başlama dozu- 24 saatteki oral ev dozunun 1-2 katı İV.
- b) **Evet:** Başlama dozu $\geq$ İV. 20- 40 mg Furosemid eşdeğeri (GFR'si düşük hastalarda daha yüksek dozlar düşünülebilir).

2-Erken Değerlendirme Fazı:

Kulp-diüretiği verildikten 6 saat sonra

- o Mesanenin boşaltılması söylenir ve idrar toplanmaya başlanır.

Tedavinin Erken Değerlendirilmesi-

- o **2 saat sonra:** İdrarda Spot sodyum analizi.
- o **6 saat sonra:** Ortalama idrar çıkışı değerlendirilir.
 - İdrarda spot sodyum $> 50- 70$ mEq/L
 - 6 saatlik idrar çıkışı $>100- 150$ ml/saat.

3-Erken cevap Fazı:

- o İlk 24 saatten geri kalan süre

(a) Evet-

- **Persistan konjesyon devam etmiyor:** Konjesyonun çabuk çözülmesi durumunda dispnenin diğer nedenlerini düşünün.
- **Eğer konjesyon devam ediyorsa:** Aynı dozda kulp- diüretiği 12 saatte bir tekrarlanır (diürezi iyi olan hastalar günde tek doz kulp-diüretiği ile izlenir).

(b) Hayır-

- **Başlangıçtaki diüretik tedavisine cevap yok:** İV. Kulp-diüretiği dozu iki katına çıkılır ve 6 saatte değerlendirilir: Eğer idrarda: Sodyum $<50- 70$ mEq/L ., ve İdrar miktarı <100 ml/h ise diürez cevabı alınmıştır, ve: Maksimum doza (furosemid için 400- 600 mg; Bumetanid için 10- 15 mg) kadar kulp- diüretiği tekrarlanır.
- **Eğer düzenlenmiş ve artırılmış ikinci İV. diüretik uygulamasına yukarıdaki yanıt alınamamışsa:** 24 saat sonraki tedavi algoritmasına gidilir.

Akut Tedavi Fazından Erken Cevap Fazına Kadar

- ✓ **Paralel Değerlendirme:** Kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı standart non-invaziv değerlendirilir. Hipoperfüzyonun bulguları gözden geçirilir. Hipotansif hastalarda invazif kan basıncı ölçümü düşünülür.
- ✓ **Paralel Girişimler:** (1) Kılavuzların yönlendirdiği tedaviye devam edilir (2) Potasyum düzeyi düşük hastalarda MRA'ların erken kullanımı düşünülür, (3) Su ve tuz kısıtlaması, (4) Eğer gerekiyorsa İV magnezyum ve potasyum.

4- Gelişin İkinci Günü:

Persistan Konjesyon

- o 24 saatlik idrar çıkışı değerlendirilir:

- a) **24 saatlik idrar debisi >3- 4L ise:** Dekonjesyona kadar İV diüretik aynı doz ile devam edilir. İdrar debisi <5L/gün. Kulp-diüretiği dozunu düşürme düşünülmeli. Çıkış için ([Figür-1](#))'deki protokola göre çıkış-öncesi dekonjesyon değerlendirmesi uygulanır.
- b) **24 saatlik İdrar debisi <3- 4/L ise:** (i) Kulp- diüretiğini maksimum dozunda almıyorsa; maksimum dozuna kadar iki katına çıkılır ve 6 saat içinde değerlendirilir: Saatlik idrar <100 mL ise ve kulp-diüretiği maksimum dozunda değilse maksimum dozuna kadar tekrarlanır ve sonunda iki katına çıkılır (iii) Kulp-diüretiğini maksimum dozunda salıyorsa “**Kombine Diüretik Tedavi**” uygulanır: *İlk sırada* Tiyazidler, *ikinci sırada* Asetazolamid veya Amiloride, *üçüncü sırada* GLT2- I (doz [tablo -2'](#) ye göre) düşünülür. (iii) Konjesyon halen devam ediyorsa Ultrafiltrasyon ile kurtarma (bail out). Çıkış öncesi dekonjesyon protokolüne göre değerlendirilir.

5- Çıkış düşünülür

Yukarıdaki Dekonjesyon Tedavi stratejilerinin başından – sonunakadar eş zamanlı uygulanacak değerlendirme ve girişimler:

- ✓ **Paralel Değerlendirme:** Kalp hızı, solunum hızı, oksijen satürasyonu ve kan basıncı standart non-invazif değerlendirilir.
- ✓ **Paralel Girişimler:** (1) Kılavuzların yönlendirdiği tedaviye devam edilir (2) Potasyum düzeyi düşük hastalarda MRA'ların erken kullanımı düşünülür, (3) Su ve tuz kısıtlaması, (4) Eğer gerekiyorsa İV magnezyum ve potasyum.

Eğer Dekonjesyon Tam ise Hasta Çıkış için Değerlendirilir/ Hazırlanır

1. En az 24 saatten beri oral tedavide klinik stabil.
2. Hastalığı modifiye eden çoklu-disiplinli programa dahil edilir + KY ve presipite eden, kötüleştiren faktörleri üzerine eğitilir.
3. Erken ambulator klinik takip (tercihen 2 hafta içinde)
4. Erken ambulator laboratuvar takibi (2 hafta içinde)
5. Çıkış kulp- diüretiği dozunu belirle
6. Çıkış protokolü, ilaçların artırılarak- ve azaltılarak- titrasyonunun protokolü açıkça yazılır.
7. Çok-disiplinli bakımda primer bakım doktorunu motive edip dahil etmek

Panel ESC.Fig-3'den uyarlanmıştır- Akut kalp yetmezliğinde diüretik kullanımına yönelik akış şeması (A) Aşırı volüm yükü ile konjesyon.(B) 24 saat sonra tedavi algoritmi. Total loop diüretik dozu sürekli infüzyon veya bolus infüzyonu olarak uygulanabilir..

Diğer Potansiyel Ajanlar

Ek olarak, yeni diyabetik ilaç sınıfı sodyum-glukoz bağlantılı taşıyıcı-2 (SGLT2 inhibitörleri [sodium-glucose linked transporter-2 (SGLT2 inhibitors)]) de proksimal sodyum reabsorpsiyonunu inhibe eder (**Figür-2**). Çoğunlukla kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin KY için hastane yatışlarını azalttığını ve zaman içinde GFR'nin daha az dik bir eğimle düşüşe yol açtığını göstermiştir. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetli veya diyabetsiz KY'deki potansiyeli bilinmemektedir.

- *Amilorid*, distal epitelyal sodyum kanallarını (ENaC) inhibe eder ve anekdot kanıtları, ENaC inhibisyonunun dolum basınçlarını düşürmesi ile dekonjesyonun sonuçlanabileceğini işaret etmiştir.
 - Ayrıca, ENaC'nin kronik aşırı ekspresyonu, diyabetiklerde tanık olunan tiyazolidinodiyon aracılı volüm tutulmasını da karıştır; bu sınıf oral antidiyabetikler ventrikül disfonksiyonun tipi ve derecesinden bağımsız KY'de dekompanasyonun önemli presipitan ve agrave edicileri kabul edilmekte ve KY kılavuzlarında bunların kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.
- *Vazopressin antagonistleri*, arginin vazopressin'e karşı etki ederek, renal toplama kanallarında luminal aquaporin su kanallarının kullanılabilirliğini kısıtlayarak distal nefron serbest su geri alımını sınırlar. Selektif V2 reseptörü antagonisti *Tolvaptan*, standart tedaviye eklendiğinde akut KY hastalarında EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*) çalışmasında morbidite veya mortalitenin azalmasına neden olmadı.
 - Hücre dışı volüm genişlemesi esasen sodyum retansiyonu tarafından yönlendirildiğinden konjesyonlu KY'de kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, KY'nin daha ileri aşamalarında, uygunsuz bir şekilde yüksek arginin vazopressin seviyeleri, plazma genişlemesine ve dilüsyonlu hiponatemiye katkıda bulunur. Daha yakın zamanlarda; diüretik direnci, böbrek disfonksiyon veya hiponatremi olan hastalarda tolvaptanın erken kullanımı daha fazla kilo kaybına neden oldu; ancak dispnenin rahatlamasında tolvaptan ile önemli bir düzelme olmamıştır.
 - Günümüzde, vazopressin antagonistleri sadece şiddetli hiponatemi hastalarda endikedir ve yaygın kullanımları yüksek ilaç maliyetleri ile sınırlı olabilir. Avrupa ve ülkemizde, tolvaptan mevcuttur, ancak resmi olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından KY için onaylanmadı.

Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon, plazma suyunu, makine tarafından yaratılan transmembran basınç gradyanı ile yarı- geçirgen bir membran boyunca uzaklaştırır. Akut KYli hastalarda ultrafiltrasyonun kulp- diüretiklerinin üzerinde birinci sıra tedavi olduğunu destekleyen sınırlı sayıda zorlayıcı kanıtlar vardır.

- Bu nedenle, çoğu merkezde, eğer KY'li hastalarda aşamalı farmakolojik tedavi yetersiz olursa, konjesyonu rahatlatmak için Ultrafiltrasyon kurtarma tedavisi ('*bail-out*') olarak ayrılmıştır.
- Renal replasman tedavisi; hiperkalemi, asidoz ve üremi gibi anüri / oligürinin metabolik komplikasyonlarının tedavisini sağlar. Bununla birlikte, bu tür kullanımların büyük bir bölümünde, özellikle sistemik perfüzyon düşük olduğunda, uzun vadeli prognoz kötüdür. Ek olarak, CARRESS-HF çalışmasında, kateter ilişkili giriş yerinde kanama ve enfeksiyonu olan hastaların oranı Ultrafiltrasyon grubunda sayısal olarak daha yüksekti.

Diüretikle Kullanımı ve Elektrolit anormallikleri

Nörohormonal aktivasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu veya kullanılan diüretik tedavisine bağlı iatrojenik kaynaklı ve çoğunlukla sodyum ve potasyum kullanımını (tutulumu, dengesi ve dağıtımı) etkileyen elektrolit anormallikleri akut KY epizodları sırasında sıklıkla görülür. Son zamanlarda, klorür metabolizmasındaki değişikliklerin, olumsuz sonuçları bağımsız olarak öngörebildiği kabul edilmiştir.

- Hipernatremi nadiren görülürken, <135 mEq / L plazma sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanan hiponatremi, ana elektrolit anormalliğidir. OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) alt analizinde; hastalarının% 20'sinde başvuru sırasında hiponatremi bulunmuştur. Akut KY'de dekonjestif tedavi sırasında hastanede edinsel hiponatremi insidansı %15- 25 aralığındadır.
- KY'de hiponatreminin patofizyolojisi ya serbest suyun atılamamasına (dilüsyonel hiponatremi) ya da sodyum boşalmasına (deplezyon hiponatremi) veya bu faktörlerin kombinasyonuna bağlıdır.
- Hiponatremiye pratik yaklaşım (**Tablo -3**)'de gösterilmiştir. Düşük serum ozmolaritesi kanıtlandıktan sonra klinik tabloya ve idrar analizine göre dilüzyon ve deplezyon arasında ayırım yapılır

Potasyum homeostazındaki anormallikler tipik olarak KY'de önceden mevcut böbrek yetmezliği ile kombinasyon halinde kullanılan farmakolojik tedavinin sonucudur. Hipokalemi (plazma K⁺<3.5 mEq/L) akut KY'de tipik olarak diüretiğin yol açtığı diürez ile potasyum tüketimine sekonder meydana gelir¹¹⁰. Klinik pratikte kulp- diüretiği

kullanımı hipokaleminin en sık nedenidir. Fakat tiazid diüretikler daha da güçlü bir kaliüretik etki sergilerler. Tedavisi, dekonjesyon sırasında eklenen MRA tedavisi, artan RAAS blokajı ve potasyum desteğini kapsar (Tablo -3). Potasyum kaybına ek olarak, diüretikler genellikle, tedaviye dirençli hipokalemi ile sonuçlanan magnezyum kaybına da neden olur. Güçlü kanıtlarla desteklenmese de, diüretik tedavisi sırasında magnezyum desteği düşünülebilir. Akut kalp yetersizliği sırasında hipokalemiden daha az yaygın olmasına rağmen, özellikle mevcut böbrek yetmezliği durumunda, RAAS blokajındaki hastalarda hiperkalemi (plazma K^+ <5 mEq/L) meydana gelebilir ¹²⁸. Hiperkalemiye klinik bir yaklaşım (Tablo 3)'te yansıtılmaktadır.

Tablo -3. Akut Kalp Yetersizliğinde Elektrolit Bozukluklarına Yaklaşım

	Hiponatremi	Hipokalemi	Hiperkalemi,
Tanımı	Na^+ <135 mEq/L	K^+ <3.5 mEq/L	K^+ > 5 mEq/L
Tanısal test	- Posm <285 mOsm/L (aksi halde psödohiponatremi). - Fizik muayene volümü yüklenmesi ile volümü boşalmanın ayrımı. - İdrar analizi UOsm ve U_{Na}	- ABG: ABG'de kanıtla, pH durumunu kontrol et. - Fizik muayene normal. Ciddi olgularda adale kuvvetsizliği ve paralizisi bulunur.	- ABG: ABG'de kanıtla, pH durumunu kontrol et. - EKG: Olası anormallikleri kontrol et. - Lab: Renal fonksiyonu kontrol et. Psödo-hiperkalemi nedeni olarak hemolizi ekarte edilir.
Patofizyoloji	Dilüsyon: Bozulmuş serbest su ablımı. Klinik tablo Volüm yüklenmesi ile uyumsuz, yüksek Uosm (>100 mOsm/L). Tipik olarak ADKY tablosunda. Boşalımı Kayıp: Vücudun hakiki Na^+ eksikliği. Tipik olarak kronik fazla diüretik kullanımında (ve kesitli Na^+ alımı). Volüm kaybının klinik tablosu ile düşük U_{osm} (<100 mOsm/L) ve U_{Na} (<50 mEq/L)	- Lab: Mg eksikliği kontrol edilir. - Diüretik kullanımı hipokalemiye yol açar. - Predispozan faktörler: KY rol oynayabilir. Örneğin: Düşük K^+ alımı ile kazeaksi ve kronik hipomagnezemi.	Büyük ihtimalle RAAS blokerlerin kombinasyonuna bağlı ve idü renal fonksiyon ile azalmış potasyum ablım kapasitesi.
Tedavi	Dilüsyon: Distal edüli diüretikler geçici durdurulur. Su alımı kısıtlanır. Distal nefron akımı desteklenir (kulp- diüretikleri, hipertoni salin, asetazolamid, GLT2 inhibitörü) veya Vaptanlar K^+ ve Mg^{2+} eksikliği düzeltilir. Boşalımı Kayıp: Distal edüli diüretikler durdurulur. Na^+ eksikliği hesaplanır ve IV Na^+ verilir K^+ ve Mg^{2+} eksiklikten düzeltilir.	Düşün: Tiazid diüretiklerin kesilmesi. - Konjesyonda mnde MRA kullanılır. - RAAS blokerlerin dozunun artırılır. K^+ ve Mg^{2+} IV, yerine konulması: K^+ eksikliğinin santral veya periferik ciddiyetine bağlı.	Akut hiperkalemi: Eğer EK Ganoemaliteni bulunuyorsa, sonra IV kalsiyum ile aritmi önlenir. İntermediyer strateji: IV İnsülin/Albuterol/ sodyum HCO₃. Sonuçta potasyum, diüretikler, potasyum bağlayıcı reçineler veya RRT ile vücuttan çıkarılmalıdır. Kronik hiperkalemi: Doz: RAAS blokerlerinin dozu azaltır, kulp- diüretik, potasyum bağlayıcılar artırılır

Kronik Kalp Yetersizliğinde Diüretikler

Ambulatuvar Kulp- Diüretiği Dozu Değişkendir

Konjesyon belirtileri ve semptomlarını önlemek için kronik KY'de kulp- diüretikler önerilir. Bu tavsiye SVEF'in tüm yelpazesinde geçerlidir. Nitekim diüretikler; düşük, 'mid-range' veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan KY

hastalarında sınıf I tavsiyesi olan tek ilaç grubudur. Birçok gözlemsel çalışmada (çok değişkenli düzenleme veya eğilim eşleşmesinden sonra bile), kulp- diüretik kullanımı ile mortalite artmıştır. Bununla birlikte, “genellikle daha hasta KY’lilerde kulp- diüretiklerin (daha yüksek dozlarda) reçete edilmesi” gibi potansiyel bir önyargı kalmıştır. Bir Cochrane meta analizi; kronik KY’li hastalarda kulp- diüretikler ve tiyazidlerin plaseboya kıyasla ölüm ve KY’nin kötüleşme riskini azaltabileceğini ve egzersiz kapasitesinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir (Bununla birlikte, bu meta-analiz olaylarda gerçek dışı düşüşler gösteren sadece sınırlı takipli küçük çalışmaları içermektedir, Dahası, bu analiz, 2016 yılında Cochrane Enstitüsü tarafından talep edildiği gibi güncellenmedi ve daha sonra geri çekildi).

- Bu nedenle, diüretik tedavisinin prognostik etkisi hala bilinmemektedir.
 - Bununla birlikte, konjesyon riskindeki hastalarda kulp- diüretiği ile tedavinin sürdürülmesi faydalı olabilir; fakat konjesyonun kötüleşme riski düşük olan hastalarda, kulp- diüretiklerin kullanımı gerçekten elektrolit bozuklukları, daha fazla nörohormonal aktivasyon, hızlı böbrek fonksiyon düşüşü ve semptomatik hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Sonuncusu özellikle KYdEF’li hastalarda daha düşük dozlarda nörohormonal blokerler ile tedavi sonucunda gelişebilir.

Bu nedenle, kulp- diüretiği dozunun genellikle en düşük kullanılması önerilir ve kulp- diüretik dozu sıklıkla bireysel ihtiyaca göre ayarlanır. Önemli olarak da, bireysel diüretik ihtiyacı zaman içinde önemli ölçüde değişir.

- Bu CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in Class III Heart Failure) çalışmasının post-hok analizi ile (kulp- diüretik dozundaki asıl artışın fakat aynı zamanda azalmanın doktorların tedavisi ile yapılan en yaygın tedavi değişiklikleri olduğunun gösterilmesi ile) açıkça gösterilmiştir.
- Bununla birlikte belirsizlik, taburcu edildikten sonraki optimal kulp- diüretik dozu konusunu da ihtiva etmektedir.
- Hastaneye kabul edilmeden önce bir kulp-diüretiği alırken Akut KY epizodu gelişen hastalarda, hastane çıkışından sonra daha yüksek doz kullanılması gerekebilir. Ayrıca, önceki kulp- diüretiği olarak furosemid alınması durumunda; özellikle subklinik konjesyon karşısında: Daha öngörülebilir bir absorpsiyon paternine ve biyoyararlığa sahip olduklarından Bumetanide veya Torsemide bir geçiş düşünülebilir. Bununla birlikte, en uygun ayaktan diüretik dozunun tanımlanması zor olabilir ve özellikle hastaneden çıkış sonrası dönemde hastanın erken ve dikkatle takip edilmesi gerekir. Tiyazidlerin stabil ambulator ortamda (sıralı nefron blokajı ile uygulamasında sıklıkla, ambulator koşullarda tespit edilemeyecek ciddi elektrolit bozukluklarına neden olduğundan) kronik kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır.
- *Kayıtlarda gerçek dünyada (Registry verileri)* hafif semptomatik KY hastalarına (NYHA sınıf I ve II) ve genellikle daha semptomatik KY hastalarına (NYHA sınıf III ve IV) benzer diüretik dozları verilerek tedavi edilir. Bu, başlangıç tedavisi (RAAS inhibitörleri ve beta- blokerler) veya sakubitril / valsartan sonrası kulp- diüretik ihtiyacını yeniden değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Stabil ambulator KY hastalarında kulp- diüretiklerinin idame ettirilmesine duyulan ihtiyacı belirlemek; bir ‘ölçüm çubuğu’ (dipstick) kullanarak diüretik alımından sonra kendi kendine ölçüm ile idrar klorür içeriğini ölçme potansiyeli ile gösterilmiştir.
- Stabil ambulator KY hastalarında kılavuzların; mümkün olan en düşük diüretik dozunun kullanılması ve mümkünse kesilmesine ilişkin önerisine rağmen, tedavi edilen KY hastalarında kulp- diüretiklerinin kesilmesi hakkında az bilgi mevcuttur. Ayrıca 30 günde fizik muayene, ekokardiyografi ve BNP gibi temel araştırma ve ölçümler, hangi hastalarda kulp- diüretik dozunu düşürerek aşağı-titrasyonunun başarılı olup, olamayacağını tahmin edememiştir.

Kalp yetersizliği hastalığının tedavi Stratejisi- Kalp yetersizliği bakımının amaçları dinamiktir ve KY evrelerine göre değişir. Ambulator hastalarda, hastalığı değiştirici ilaçların artırılarak titrasyonuna, cihaz dayalı tedavilerin gerekliliğinin değerlendirilmesine, hastaların çok disiplinli hastalık- değiştiren programlara alınmasına, kendi kendinin tedavisine, fiziksel aktivite ve diyet girişimlerine müdahalelerine odaklanılmalıdır. Ayrıca yeniden kabulü azaltmak, yaşam kalitesini artırmak ve ömrü uzatmak için çaba gösterilmelidir.

- Batı dünyasında 6- 8 g’ye ulaşan ortalama tuz alımı ile aşırı tuz alımını (> 6 g NaCl = günde 2.4 g Na⁺) ve aşırı sıvı alımını önlemek için ESC kılavuzları tarafından ortalama tuz alımı 6–8 g’a kadar tavsiye edilmiştir(sınıf tavsiyesi yok). Tuz ve sıvı kısıtlaması genellikle hastalık- değiştiren programlarda vurgulanır. Ancak hayvan ve epidemiyolojik çalışma verilerinde; aşırı düşük sodyum alımı (günde <2 g Na⁺) kardiyak remodeling ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.
 - Önerilen; KY’de diyet kısıtlamaları klinik içeriğe göre uyarlanmalıdır ^{140,141}. Dilüsyon hiponatremisi olan akut KY’li hastalarda daha sıkı sıvı kısıtlaması gerekir.

Kaynak: Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola, Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca, Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang, Francesco Orso, Patrick Rossignol, Marco Metra, Gerasimos Filippatos, Petar M. Seferovic, Frank Ruschitzka, and Andrew J. Coats. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155.

