

LOT-MDR: Akut Kalp Yetersizliğinde Diüretik Direncine Karşı Loop Diüretik Doz Artırımı İle Adjuvan Tiyazidın Karşılaştırılması

Dr. Funda Özlem Pamuk

Çalışmanın Adı: "LOT-MDR: Akut Kalp Yetersizliğinde Diüretik Direncine Karşı Loop Diüretik Doz Artırımı İle Adjuvan Tiyazidın Karşılaştırılması"

Yayınlandığı Kongre: ESC Kongresi 2025

Link: <https://esc365.escardio.org/presentation/312350>

Dr. Funda Özlem Pamuk

Giriş:

Akut kalp yetersizliğinde (AKY) intravenöz (IV) loop diüretikleri tedavinin temelini oluşturur. Ancak zamanla henle kulpunun kalın çıkan kolunda (DR-Loop) ya da distal tübüllerde (DR-Distal) diüretik direnci (DR) gelişebilir. Her iki mekanizmada AKY 'de tedavi başarısını sınırlandırır. Güncel kılavuzlar (ESC 2021, AHA/ACC/HFSA 2022) diüretik direnci geliştiğinde loop diüretik dozunun artırılması veya adjuvan tiyazid eklenmesi gibi iki tedavi seçeneği önermektedir.

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, AKY' de DR olan hastalarda loop diüretik doz artırımı ile adjuvan tiyazid (IV klorotiyazid) eklenmesinin etkinliğini karşılaştırmak ve yanıtın direnç mekanizmalarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemektir.

Yöntem:

LOT-MDR, MDR çalışması içinde yürütülen, prospektif, randomize, tek merkezli, açık etiketli mekanistik bir klinik araştırmadır. Dahil etme kriterleri; AKY nedeniyle hastaneye yatış, en az bir objektif hipervolemi bulgusu, günlük ≥ 1 L net sıvı kaybı hedefi ile IV diüretik kullanımıdır. Dışlama kriterleri; belirgin mesane disfonksiyonu, idrar tutamama veya idrar toplama prosedürüne uyumsuzluk olarak belirlendi. Diüretik direnci 6 saatlik kümülatif natriürezin <100 mmol olarak tanımlandı. 6 saatlik kümülatif natriürez >100 mmol olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalar loop doz artırımı ve adjuvan tiyazid olmak üzere iki kola randomize edildi. Loop intensifikasyonu kolunda hastalara tarama dozunun 2,5 katı IV furosemid verilirken adjuvan tiyazid kolundaki hastalara tarama dozu loop diüretik ve IV klorotiyazid (500 mg veya eGFR <20 ise 1000 mg) verildi. Diüretik direnç mekanizmasına göre randomize edilme kriterlerine serum Na >125 mEq/l, taramada IV furosemid dozunun 160 mg altında olması ve başka adjuvan diüretik tedavini olmaması eklendi. Çalışmada hem sodyum (Na^+) hem de lityum (Li^+) fraksiyonel ekskresyonları ölçüldü. Henle kulbunda Na ve Li paralel şekilde geri emilir. Distal tübüllerde ise Na^+ geri emilirken Li^+ geri emilmez. Diüretik direnç mekanizması, fraksiyonel lityum ekskresyonundaki (FELi) değişime göre DR-Loop (FELi de küçük artış) veya DR-Distal (FELi medyanın üzerinde daha büyük artış) olarak sınıflandırıldı. Primer sonlanım 2. günde 6 saatlik kümülatif natriürez değişimi, mekanistik sonlanımlar diüretik yanıtın DR mekanizmasına göre değişimi, 24 saatlik kümülatif natriürez ve diürez, nefron düzeyinde sodyum işlenmesi (FELi, FELi – FENa), böbrek fonksiyonu ve elektrolitler olarak belirlendi.

Bulgular:

MDR çalışmasına alınan 469 hastanın 243'ünde diüretik direnç saptandı. Bunlardan 103 hasta iki kola randomize edildi ve 100'ü çalışmayı tamamladı. Her iki strateji de natriürezi artırdı. Adjuvan tiyazid, loop intensifikasyonuna göre daha fazla 6 saatlik natriürez sağladı (+107 mmol vs. +49 mmol). 6 saatlik idrar çıkışı her iki grupta da arttı, tiyazid grubunda artış biraz daha yüksekti (651 ml vs. 440 ml). 24 saatlik natriürezi adjuvan tiyazid loop intensifikasyonuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla artırdı (fark +107 mmol; $p<0.001$). Loop intensifikasyonuna diüretik yanıt, DR-Loop grubunda daha kötüydü. Adjuvan tiyazide verilen diüretik yanıt, DR-Distal grubunda farklı değildi. Distal sodyum reabsorpsiyonundaki azalma da DR-Distal grubunda farklılık göstermedi. Güvenlik açısından, tiyazid grubunda ilk 24 saatte kreatinin artışı daha fazlaydı, ancak taburculukta fark kalmadı. Hipokalemi oranları gruplar arasında benzerdi.

Sonuçlar:

Diüretik direnci ile komplike olmuş akut kalp yetersizliğinde IV loop diüretik doz intensifikasyonu ya da adjuvan tiyazid eklenmesi diüretik yanıtı artırmaktadır. Adjuvan tiyazid loop doz artırımına kıyasla daha fazla natriürez sağlamıştır. Ancak diüretik direnç mekanizmalarına dair mevcut anlayışın aksine Henle kulpunun kalın çıkan kolundaki direnç loop doz intensifikasyonuna daha iyi yanıt vermemiş, distal tübüllerdeki direnç ise adjuvan tiyazidle daha iyi yanıt göstermemiştir. Bu bulgular, insanlarda akut kalp yetersizliğinde diüretik direnç mekanizmalarının hayvan modellerinden farklı ve daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Çalışmanın kısıtlılıkları; bu çalışmada randomize edilen diüretik stratejilerin yalnızca tek doz uygulanmış olması klinik pratikte sıkça ihtiyaç duyulan seri doz uygulamalarının etkinlik ve yan etkilerini tam olarak

yansıtmayabilir. Çalışma sırasında hiçbir hasta SGLT2 inhibitörü kullanmamıştır, dolayısıyla sonuçlar SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda farklılık gösterebilir.

Yorum:

Çalışma, AKY' de dirençli hastalarda adjuvan tiyazidin kısa dönemde natriürez sağlamak açısından daha etkili olduğunu göstermektedir. Beklentilerin aksine, DR-Loop hastalarda loop intensifikasyonu faydalı olmamış, DR-Distal hastalarda da tiyazid eklenmesi beklenen düzeyde avantaj sağlamamıştır. Bu durum, insanlarda diüretik direnç mekanizmalarının hayvan modellerinden daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, AKY yönetiminde tek mekanizma odaklı yaklaşımlar yerine bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri gereklidir.