

Kəskin Ürək Çatışmazlığı– kəskin farmakoloji girişim və qızıl dördlünün zamanlaması


Dr. Aysel İSLAMLI, MD, FESC, FHFA

Baku Health Center

11.06.2023



Azerbaijan, AZ

 ayselislamli29@gmail.com

 @islamliaysel


 Dr. Aysel İSLAMLI

 Dr. Aysel İSLAMLI



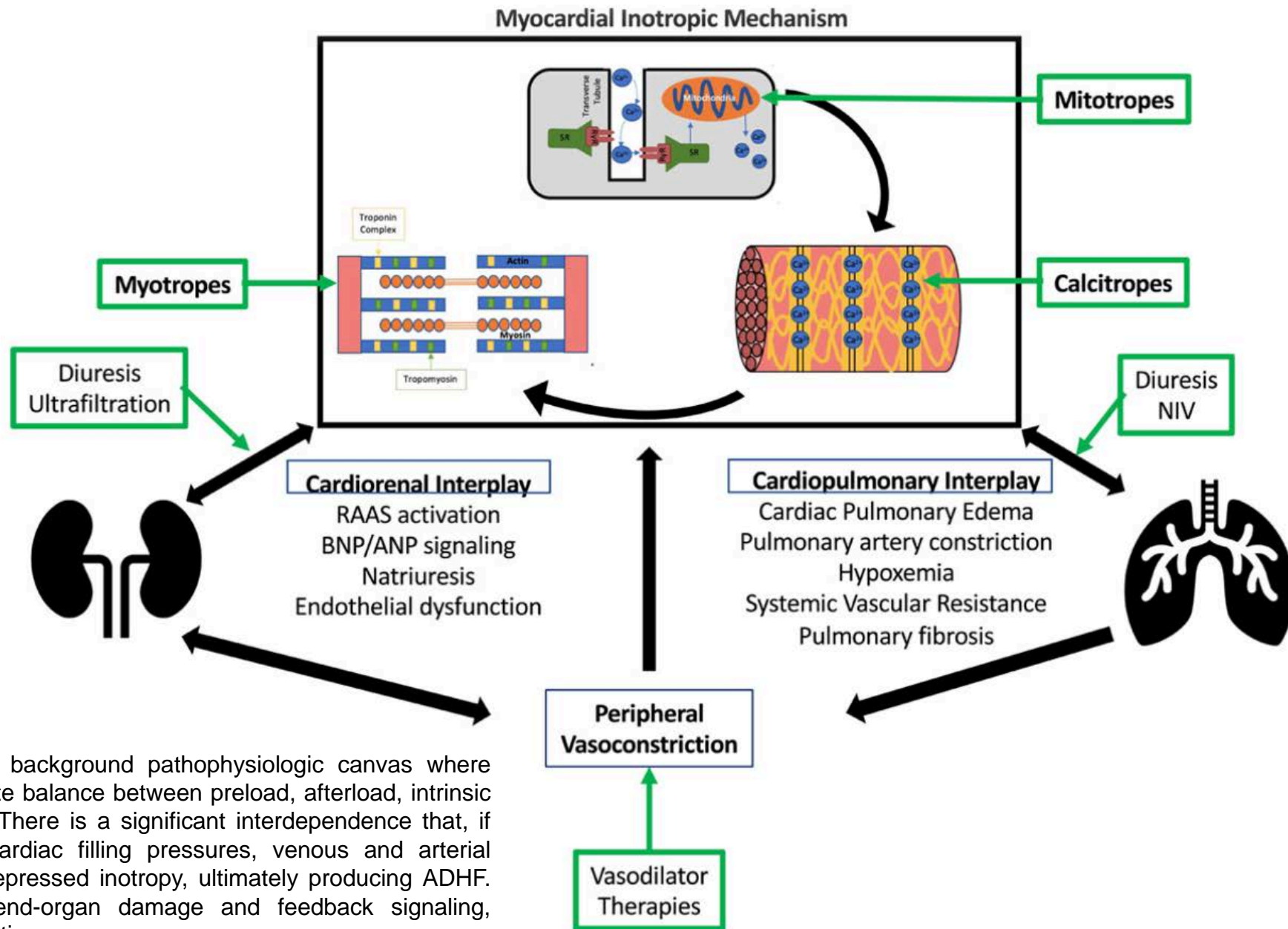
HEART FAILURE COMPENDIUM

Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure

Joyce N. Njoroge and John R. Teerlink 

- ➡ Baxmayaraq ki, xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində rəhbər tövsiyyələr bizə dəqiq yol göstərir,
- ➡ Kəskin ürək çatışmazlığı müalicəsi çox qarışıq mexanizmlərə dayanaraq, idarə olunmasında çətinliklər çəkə bilirik,
- ➡ Bu klinik olaraq kəskin epizodların təkrarlanması, xəstəxanaya yatışlar pis prognozla əlaqəli olub, progressive multiorgan çatışmazlığına səbəb olur,
- ➡ ABŞda illik kəskin ürək çatışmazlığı (KÜÇ) səbəbi ilə 1 milyon xəstəxanaya yatış, və bu xəstələrin 30 gün ərzində 24% və 6 ay ərzində 50% rehospitalizasiyası yüksək mortallıqla əlaqəlidir.

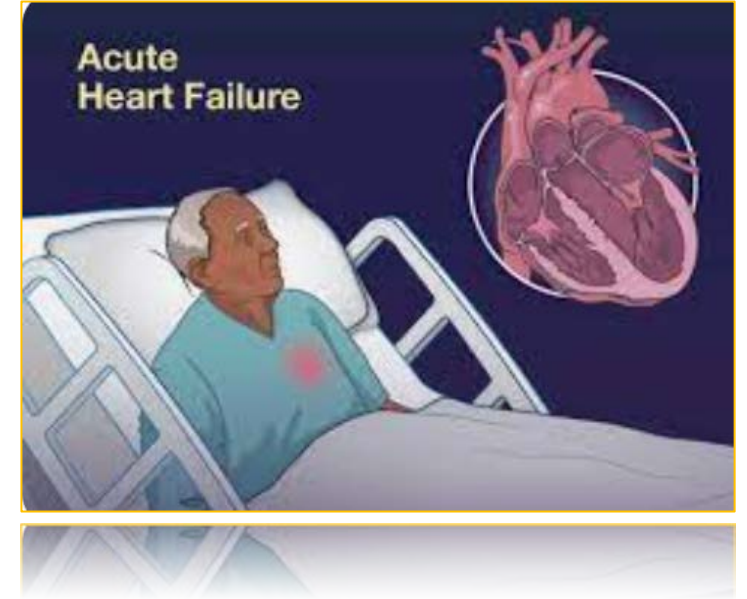
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318186>



ADHF develops in the context of this background pathophysiologic canvas where compensated HF has attained an intricate balance between preload, afterload, intrinsic inotropy, and neurohormonal signaling. There is a significant interdependence that, if altered, can result in increased intracardiac filling pressures, venous and arterial congestion and vasoconstriction, and depressed inotropy, ultimately producing ADHF. Additional significant factors include end-organ damage and feedback signaling, pulmonary insults, and specific comorbidities.

pasient -1- 88 yaşlı kişi xəstə

- < Uzun müddətdir iskemik KMP, hansı ki, PETdə və digər viabilite çalışmaları negativ olmuşdur,
- < Xroniki LV sistolik disfunksiyası var, en son exoda – LVEF %20
- < Yaxın zamanlı təcili yardım şöbəsinə kəskin tənəffüs çatışmazlığı ilə baş vurdu, 80 mg lasix bolus edildi, 6 saatda 2.5 litr sidik çıxışı oldu
- < Fiziki müayinəsində - AT 189/92 mmHg, ÜR 106/dəq., TS 22/dəq. idi,
- < Ürək müayinəsi – yumşaq MÇ küyü, S3 eşidilir
- < Abdominal müayinə - perkussiyada qarında yer dəyişən doluluq (shifting dullness), maye dalğalanması, aşağı ətraf temperaturu normal olub PTÖ +++/++, presakral və skrotal ödemli var
- < Na⁺ 131 mmol/L, NT-pro BNP 3265 pg/ml, kreatinin 2.7 mg/dl



Hipertansiv
Taxikardik
Volume overload
Hiponatriemi
BUN yüksək
pro-BNP yüksək
ətraflar isti

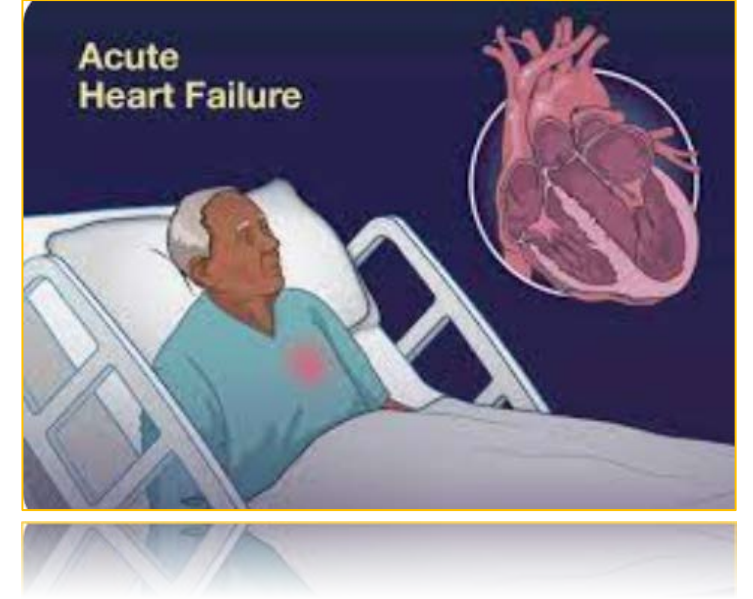


sonrakı addım nə olacaq

- ✓ Davamlı UF etmək - 60 ml/saat
- ✓ Inotrop başlamaq, davamlı intravenoz furosemid vermək
- ✓ Nitrogliserin başlamaq, davamlı intravenoz furosemid vermək
- ✓ Nesiritide 2mcg /kg bolus, 0.01 mcg/kg/dəq infuziya başlamaq
- ✓ Sağ ürək kateterizasiyası etmək - ona görə qərar vermək

pasient 2 – 48 yaş kişi xəstə

- < Kəskin başlayan hərəkətlə və istirahətdə də olan dispnea, ortopnea/PND, pedal ödemi və son 2 həftədə qeyri-iradi kilo alma,
- < Uzun müddətdir non-iskemik KMP, xroniki LVEF %20, keçmişdə HT var
- < İstifadə etdiyi dərmanlar – metoprolol suksinat 50 mg*2, lisinopril 5 mg *1, torsemid 20 mg *1
- < Qəbul zamanı AT 89/70 mmHg, ÜR 119/dəq., regular ritm, afebril, SO2 %85
- < JVP yüksəlmiş, ağciyərlər təmiz, ürək müayinəsi regular ritm və S3+, assit yoxdur, aşağı ətraflar soyuqdur
- < Kreatinin 2.3 mg/dl (bazal 1.1 mg/dl), NT-pro BNP 2900 pg/ml, Na+ 128 mmol/L

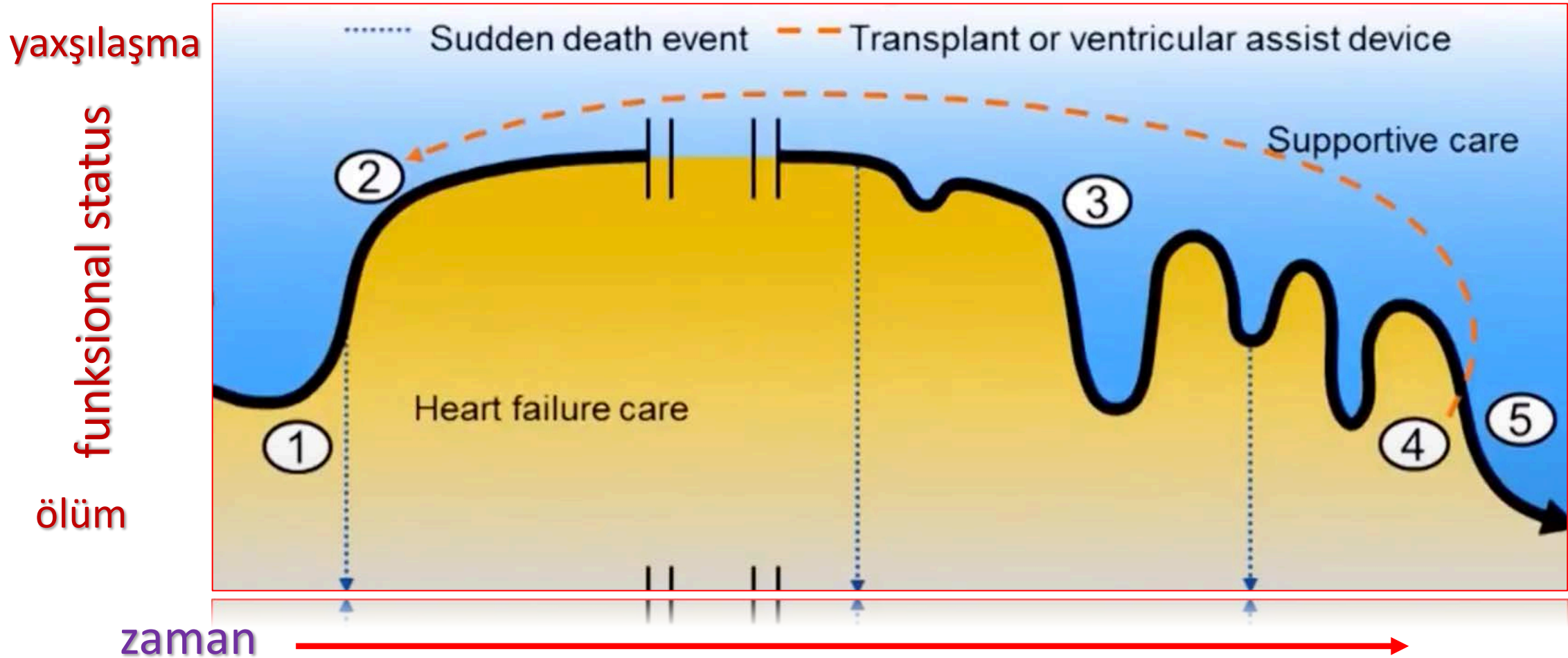


Hipotansiv
Taxikardik
Volume overload ?
Hiponatriemi
BUN yüksək
pro-BNP yüksək
ətraflar soyuq

sonrakı addım – bu xəstədə mortallığı artıran prediktor hansıdır ?

- ✓ Qəbul zamanı ürək ritmi
- ✓ Serum Na⁺ səviyyəsi
- ✓ Qəbul zamanı serum kreatinin səviyyəsi
- ✓ Qəbul zamanı xəstənin hipoksik olması
- ✓ Qəbul zamanı xəstənin hipotansiv olması

ÜÇ inkişafı – ÜÇ progressiv xəstəlikdir !



diqqət ediləcək nöqtələr ... KÜÇ -

- ➡ Sıx rast gəlinir,
- ➡ Ölümcüldür – ADHERE/EuroHeart xəstəxanadaxili mortallıq 4-7%, 30 günlük mortallıq 8-14%, 1 illik mortallıq 26-37%,
- ➡ Ürkütücüdür – təkrarlama sıxlığı 60 gündə 20-25%, 6 ayda 50%dir.

kimi hospitalizə edək ?

- ✓ Hemodinamik unstable xəstəni
- ✓ Taxikardiyası olan $> 120/\text{dəq}$
- ✓ Simptomatik hipotenziv olan $\text{SAT} < 80\text{mmHg}$
- ✓ Taxipneası olan, hipoxiası olan
- ✓ Kardiogen şokda olan
- ✓ Mental vəziyyətdə alterasiya
- ✓ Düzəlməyən dispnea, yaygın ödem və ya çəki artışı
- ✓ Simptomları düzəlməyən, pisləşən ürək çatışmazlığı

Xəstəxanadaxili KÜÇ mortallığını tanımaq

Review > Heart Fail Rev. 2004 Jul;9(3):179-85. doi: 10.1007/s10741-005-6127-6.

Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry

Gregg C Fonarow¹, Eliot Corday; ADHERE Scientific Advisory Committee

Affiliations + expand

PMID: 15809815 DOI: 10.1007/s10741-005-6127-6

- ADHERE: BUN > 43 mg/dl, SBP < 115 mmHg, Scr \geq 2.75
 - Mortality \uparrow from 2.1 \rightarrow 21.9%
 - OPTIMIZE-HF: SBP \leq 100 mmHg + Scr \geq 2 = 16.3% mortality
 - GWTHG-HF Risk Score
 - Score < 33 < 1% probability of death, score > 79 > 50%
- Advanced Rx \updownarrow
- Palliative and Hospice Evaluation \swarrow

müalicədəki hədəflər

- ➡ Durgunluğun azaldılması
- ➡ Perfuziyanın düzəldilməsi
- ➡ Əmək fəaliyyətinin düzəlməsi
- ➡ Suveyin yaxşılaşdırılması
- ➡ Xəstəxanaya yenidən yatışların azaldılması

durğunluq ? (ortopnea, raller, assit, ödem, JVT, artan kilo)



adekvat perfuziya varmı ?

nəbz təzyiqi
soyuq ətraflar
dalğalanan şüur



2021 HF Guidelines: AHF Definition

Acute HF (AHF) refers to **rapid or gradual onset** of symptoms and/or signs of HF, **severe enough for the patient to seek urgent medical attention**, leading to an **unplanned hospital admission or an emergency department visit**. Patients with AHF require urgent evaluation with subsequent **initiation or intensification of treatment**, including **IV therapies or procedures**. Clinical severity and in-hospital trajectory are determined by the complex interplay between precipitants, the underlying cardiac substrate

2005

rapid onset, life-threatening, urgent therapy, hospital admission

Acute HF
rapid o

worsening
HF. It is a

secondary to abnormal cardiac function. It may occur with or without previous cardiac disease. The **cardiac dysfunction** can be related to systolic or diastolic dysfunction, to abnormalities in cardiac rhythm, or to preload and afterload mismatch. It is often life threatening and requires **urgent treatment**.

AHF can present itself as acute *de novo* (new onset of acute heart failure in a patient without previously known

ESC CONGRESS 2021

decompensation of chronic HF.

signs and symptoms of HF, resulting in the need for **urgent therapy**. AHF may be either *new HF or worsening* of pre-existing chronic HF. Patients may present as a medical emergency such as acute pulmonary oedema. The **cardiac dysfunction** may be related to ischaemia, abnormalities in cardiac rhythm, valvular dysfunction, pericardial disease, increased filling pressures or elevated systemic resistance.

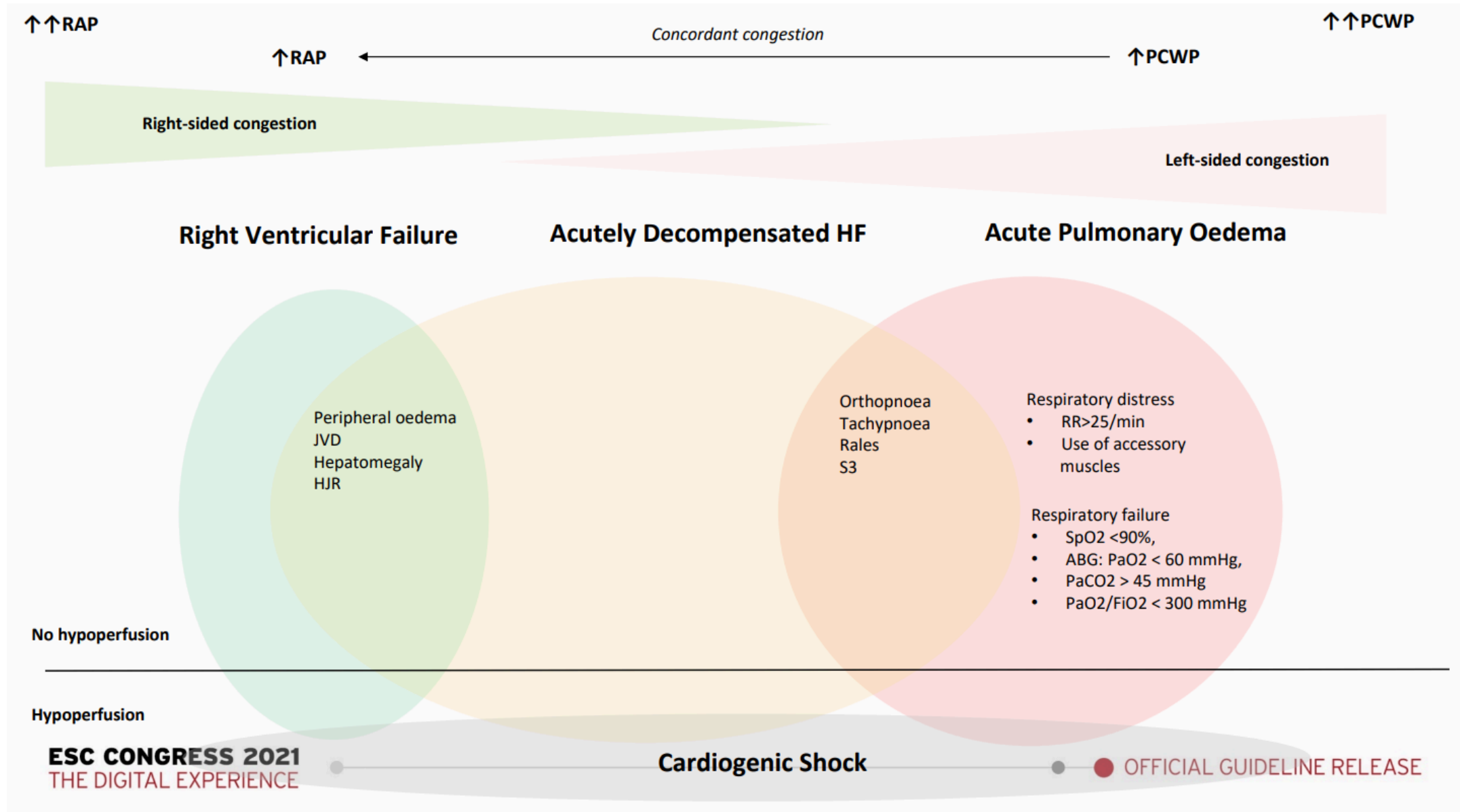
in, symptoms and signs of HF. It is a **life-threatening** condition that requires immediate medical attention and usually leads to **urgent admission to hospital**. In most cases, AHF arises as a result of deterioration in patients with a previous diagnosis of HF (either HF-REF or HF-PEF), and all of the aspects of chronic management described in these guidelines apply fully to these patients. AHF may also be the first presentation of HF (*'de novo' AHF*).

life-threatening medical condition requiring **urgent** evaluation and treatment, typically leading to **urgent hospital admission**. AHF may present as a first occurrence (*de novo*) or, more frequently, as a consequence of acute decompensation of chronic HF, and may be caused by primary **cardiac dysfunction** or precipitated by extrinsic factors, often in patients with chronic HF.

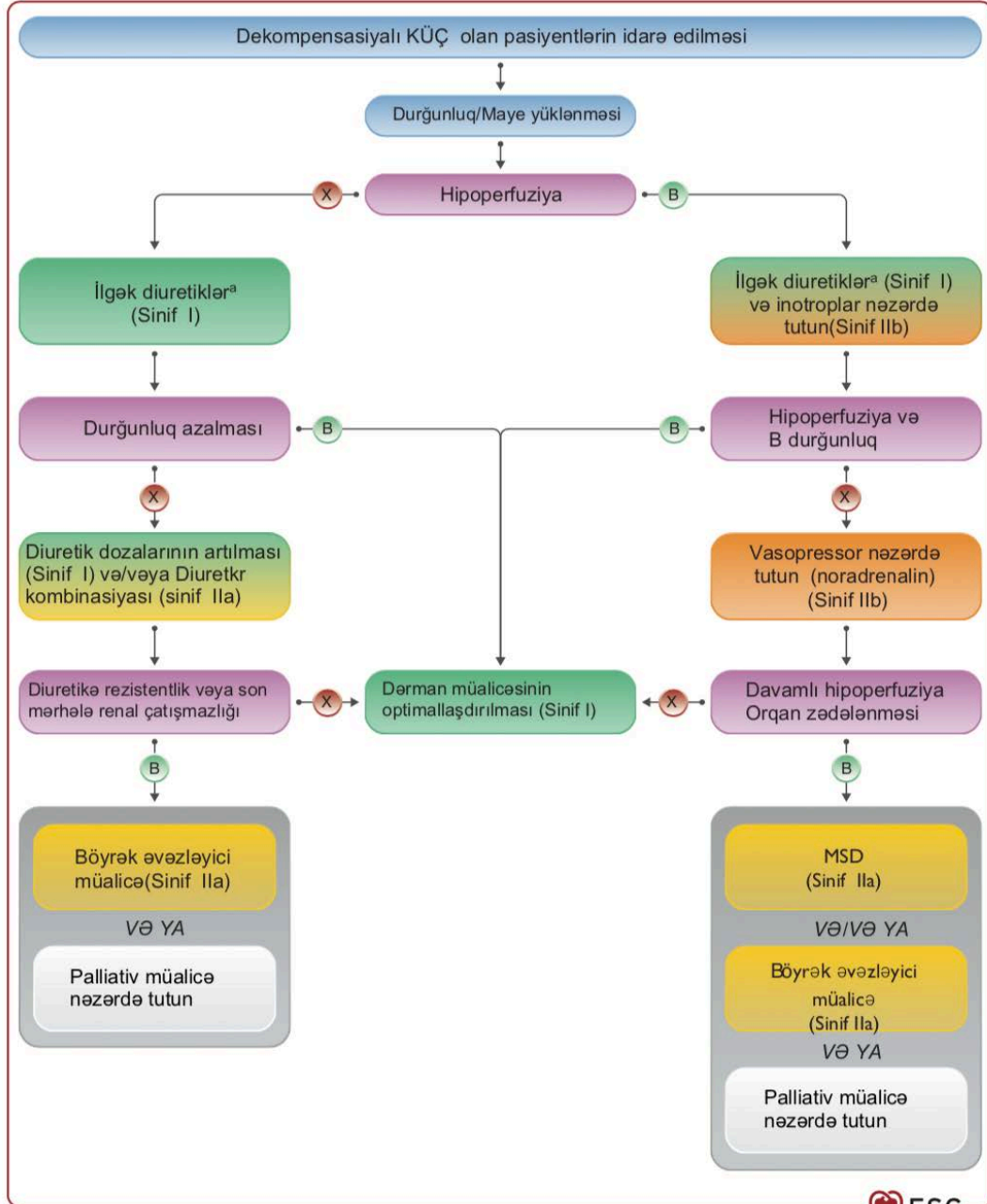
OFFICIAL GUIDELINE RELEASE

AHF Classification-2021

	Acutely decompensated heart failure (ADHF)	Acute pulmonary oedema (APO)	Isolated right ventricular failure (IRVF)	Cardiogenic Shock (CS)
Main mechanisms	LV dysfunction Sodium and water renal retention	Increased afterload and/or predominant LV diastolic dysfunction Valvular dysfunction	Right ventricular dysfunction and/or pulmonary hypertension	Severe cardiac dysfunction
Main cause of symptoms	Fluid accumulation, increased intraventricular pressure	Fluid redistribution to the lungs	Increased central venous pressure and systemic hypoperfusion	Systemic hypoperfusion
Onset	Gradual (days)	Rapid (hours)	Gradual or rapid	Gradual or rapid
Main haemodynamic abnormalities	Increased LVEDP and PCWP* Low or normal CO Normal to low SBP	Increased LVEDP and PCWP* Normal CO Normal to high SBP	Increased RVEDP Low CO Low SBP	Increased LVEDP and PCWP* Low CO Low SBP

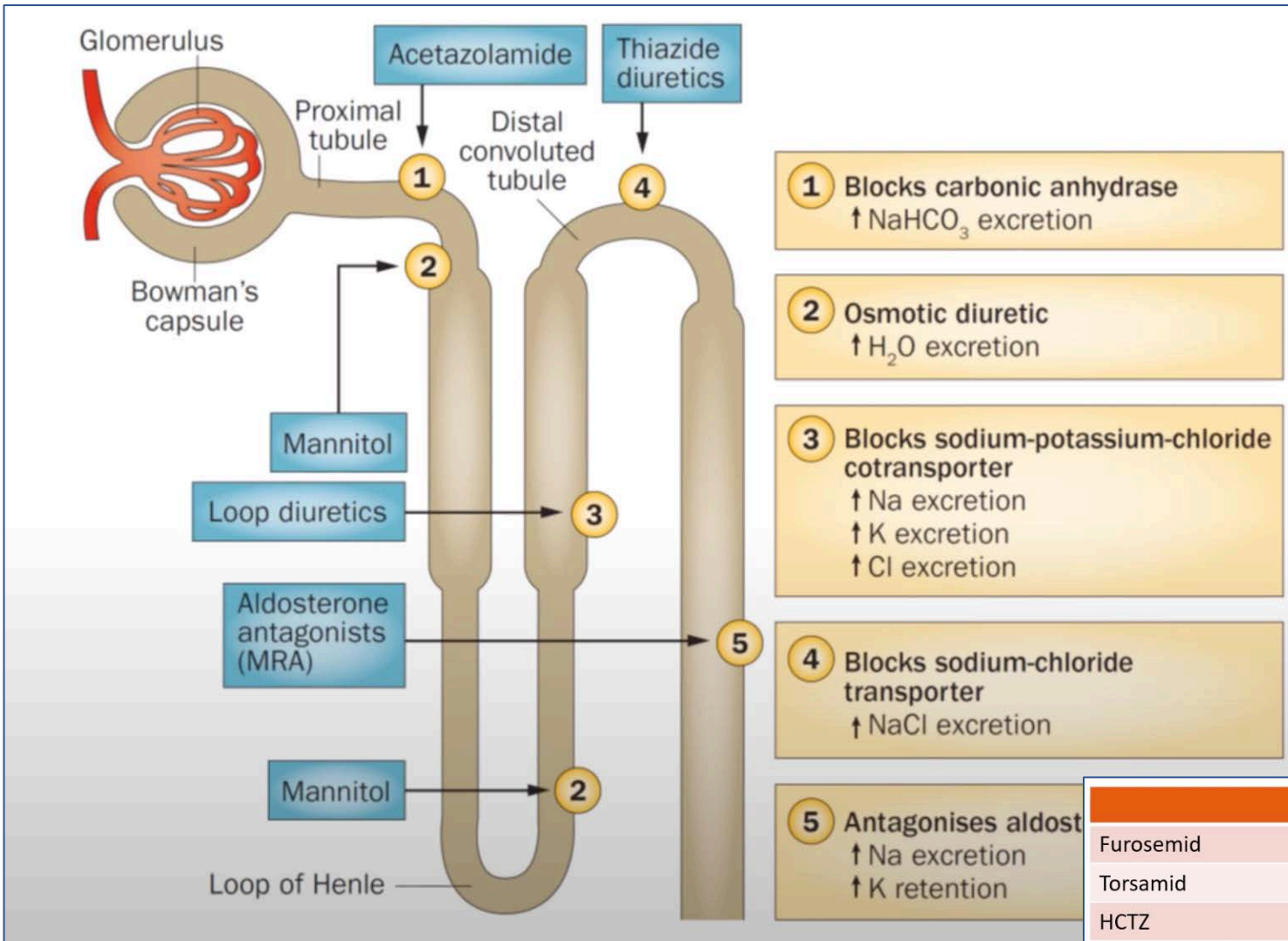


Şəkil 7 Kəskin dekompensasiyalı ürək çatışmazlığı olan pasiyentlərin idarə edilməsi



diuretik rezistentliyi

- ➡ diuretik müalicəyə yetərsiz cavab,
- ➡ diuretik müalicəyə baxmayaraq, əlamətlərin və simptomların davam etməsi,
- ➡ furosemid > 80 mg/gün (xroniki ÜÇ),
- ➡ fraksiyalaşmış Na⁺ atılımı < %0.2,
- ➡ gündə iki dəfə 160mg oral furosemidə baxmayaraq – 72 saat içində ən az 90 mmol Na⁺ atılması,
- ➡ İV diuretik müalicə vaxtı çəki verilməməsi,
- ➡ İV diuretik müalicə vaxtı negativ maye balansının əldə olunmaması.



1 Blocks carbonic anhydrase
 $\uparrow \text{NaHCO}_3$ excretion

2 Osmotic diuretic
 $\uparrow \text{H}_2\text{O}$ excretion

3 Blocks sodium-potassium-chloride cotransporter
 $\uparrow \text{Na}$ excretion
 $\uparrow \text{K}$ excretion
 $\uparrow \text{Cl}$ excretion

4 Blocks sodium-chloride transporter
 $\uparrow \text{NaCl}$ excretion

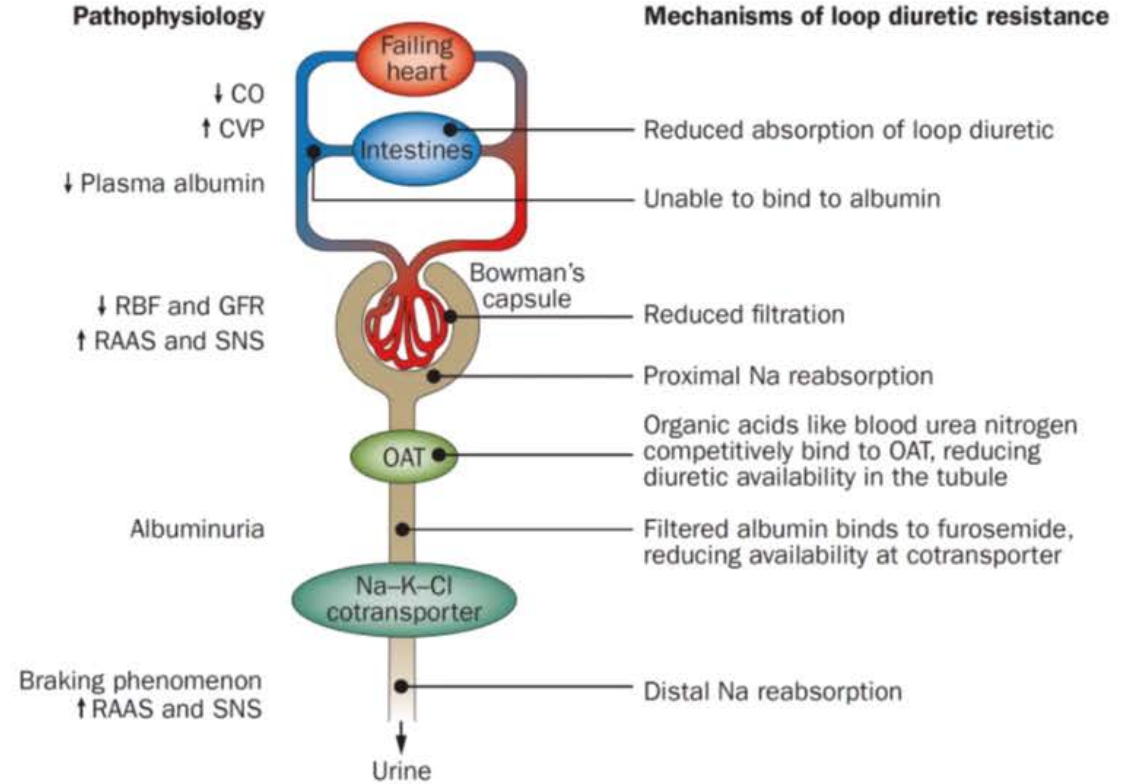
5 Antagonises aldost
 $\uparrow \text{Na}$ excretion
 $\uparrow \text{K}$ retention

	Etki süresi (saat)	Başlangıç dozu (mg)	Maksimum doz (mg)
Furosemid	7	20-40	600
Torsamid	12-16	10-20	200
HCTZ	6-12	25-50	100
Klortalidon	24-72	12,5-25	100
Spirolakton	1-3	12,5-25	50-200
Acetazolamide	24-28	250-500	1000
Metolazone	24	2-5	20

Metolazone	24	2-5	20
Acetazolamide	24-28	250-500	1000

diüretik rezistantlığının mexanizması

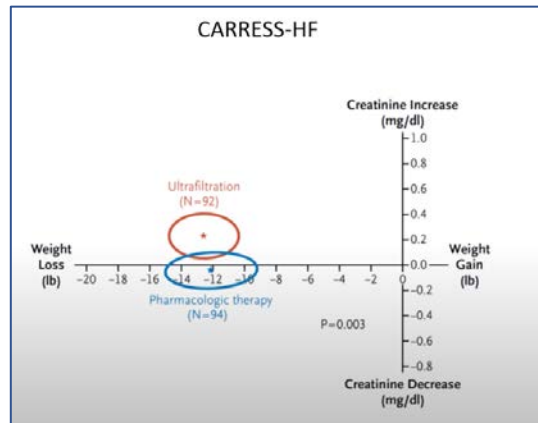
- Diüretiğin böbreğe ulaşamaması
 - Barsak absorpsiyonunda azalma
 - Hipoalbüminemi
- Diüretik sekresyonunun azalması
 - Böbrek kan akımında azalma
 - Organik asitler (BUN vb).
 - Böbrek kitesinde azalma
- Braking fenomeni
 - Distal nefron hücrelerinde hipertrofi
 - RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu
- Renal venöz konjesyon



diuretik rezistantlığı varsa ...

- İV loop diuretik istifadə edən xəstənin – dozu artır, GFR aşağı olan xəstələrdə yüksək doza çıx,
- Acetazolamide və ya tiazid və ya MRA əlavə et
- Albumin səviyyəsinə bax (çox əhəmiyyətli rol oynamır ?)
- Bumetanid və ya torsemidə keçməyi düşün
- İV infuziyaya keç,
- UF düşün (bütün yollar işə yaramırsa – CARRESS -HF)
- Dopamin düşün (ROSE AHF -negative)

ROSE-AHF			
	Placebo	Dopamine	P-value
N	119	122	
Urine volume (72h, mL)	8296	8524	0.59
Change in Cystatin C (mg/L)	0.11	0.12	0.72
Change in Creatinine (µmol/L)	1.8	0	0.78
WRF (%)	22	22	0.88
Sodium excretion (72h, mmol)	540	527	0.75
Weight change (72h, kg)	-3.5	-3.3	0.82



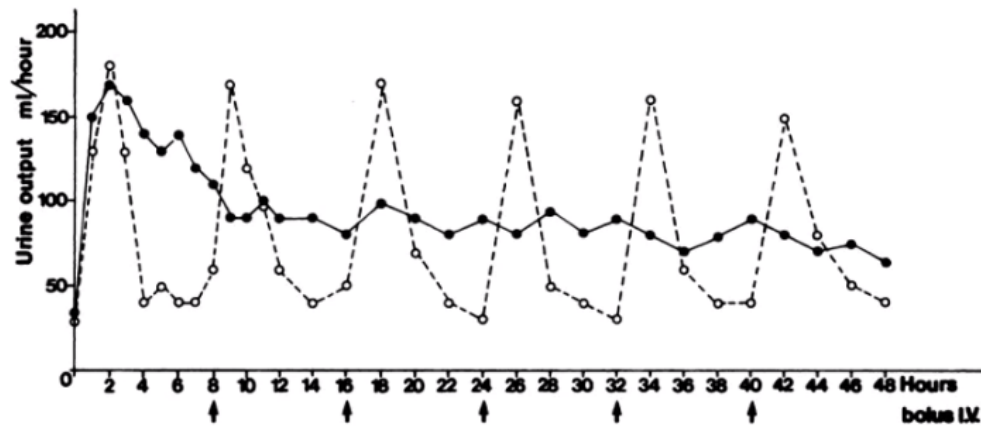
TRANSFORM-HF: Comparative Effectiveness of Torsemide vs Furosemide in Heart Failure

	Torsemide (N=1431)	Furosemide (N=1428)	HR or RR (95%CI)	P value
Primary Endpoint				
All-cause mortality	374 (26.1%)	373 (26.2%)	1.02 (0.89-1.18)	0.76
Secondary Endpoints				
All-cause mortality or all-cause hospitalization (over 12 months)	677 (47.3%)	704 (49.3%)	0.92 (0.83, 1.02)	0.11

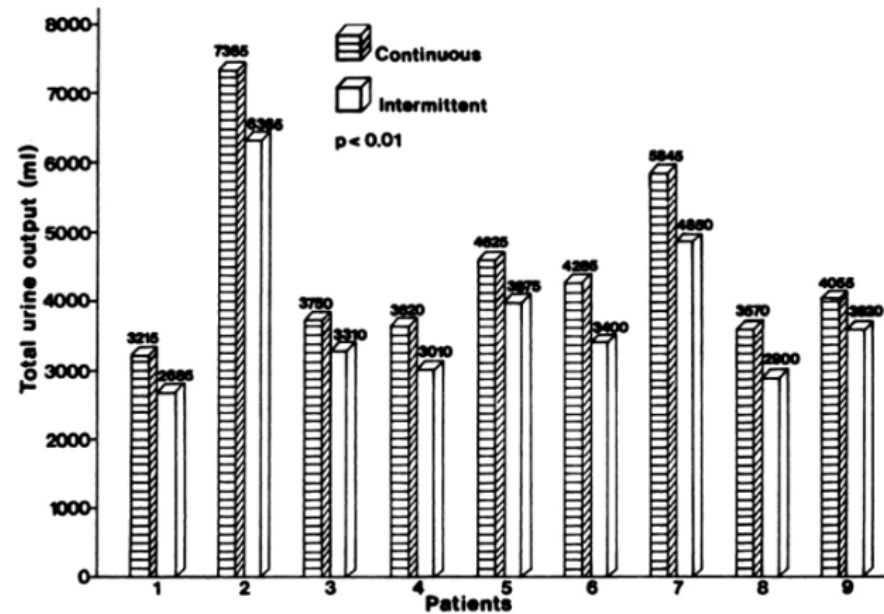
	Torsemide (N=1431)	Furosemide (N=1428)	HR or RR (95%CI)	P value
All-cause mortality	374 (26.1%)	373 (26.2%)	1.02 (0.89-1.18)	0.76
All-cause hospitalization	677 (47.3%)	704 (49.3%)	0.92 (0.83, 1.02)	0.11

İV infuziya daha effektivdir ?

MEAN HOURLY URINE OUTPUT IN SIX CATHETERIZED PATIENTS DURING



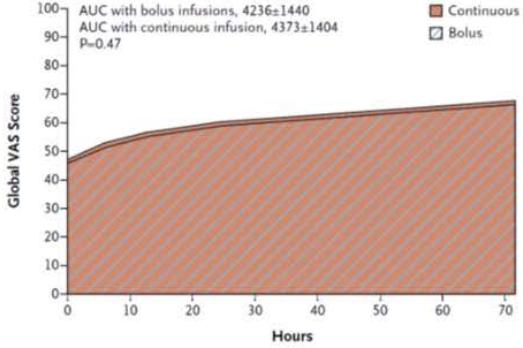
TOTAL 48-H URINE OUTPUT



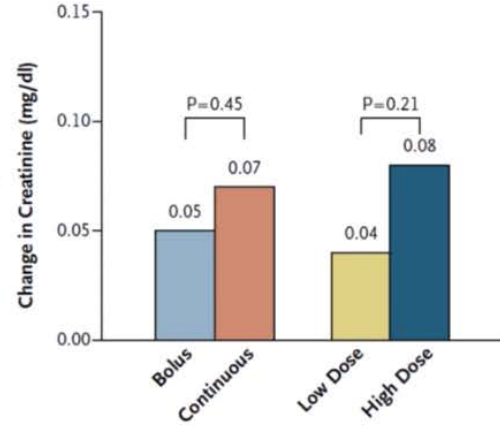
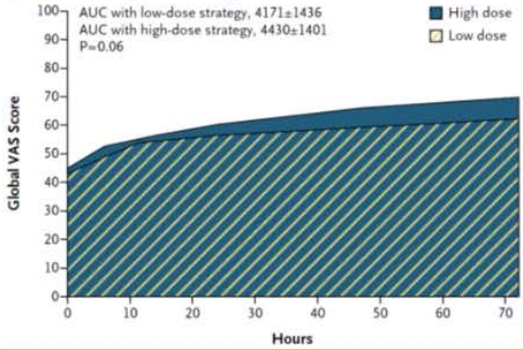
İV infuziya daha effektivdir ?

DOSE Çalışması

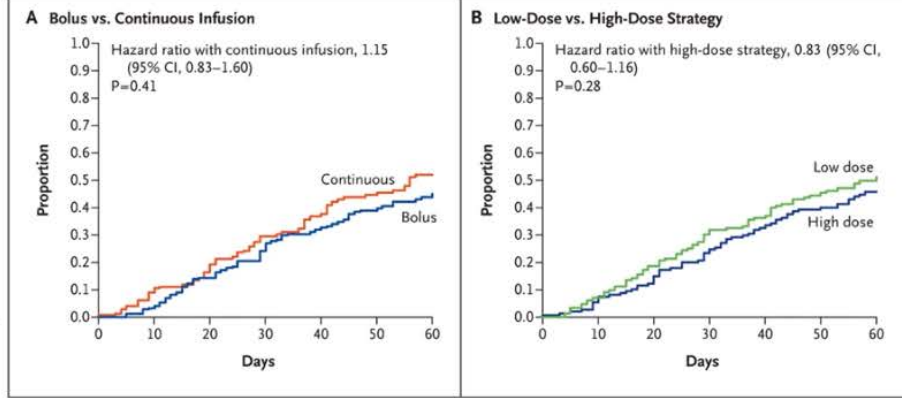
A Bolus vs. Continuous Infusion



B Low-Dose vs. High-Dose Strategy



Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit.

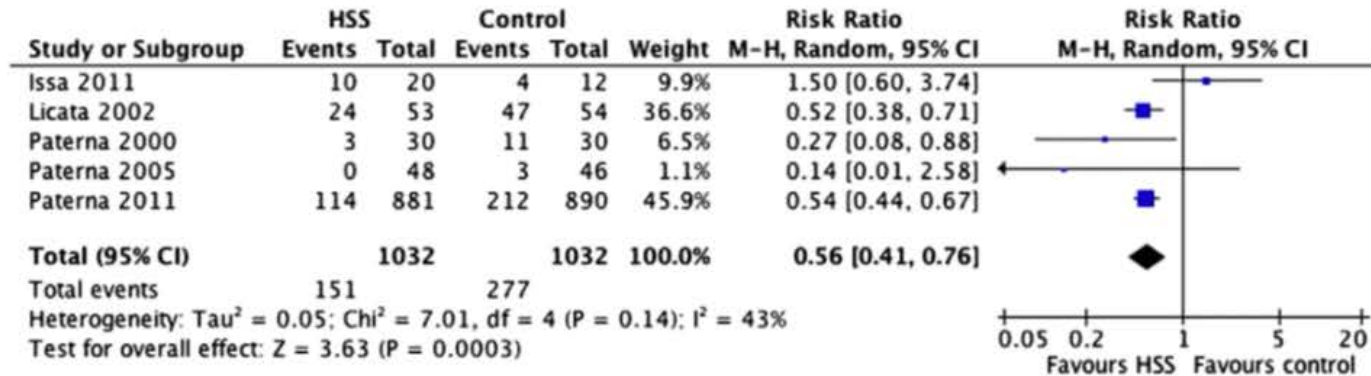


Felker GM, et al. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):797-805.

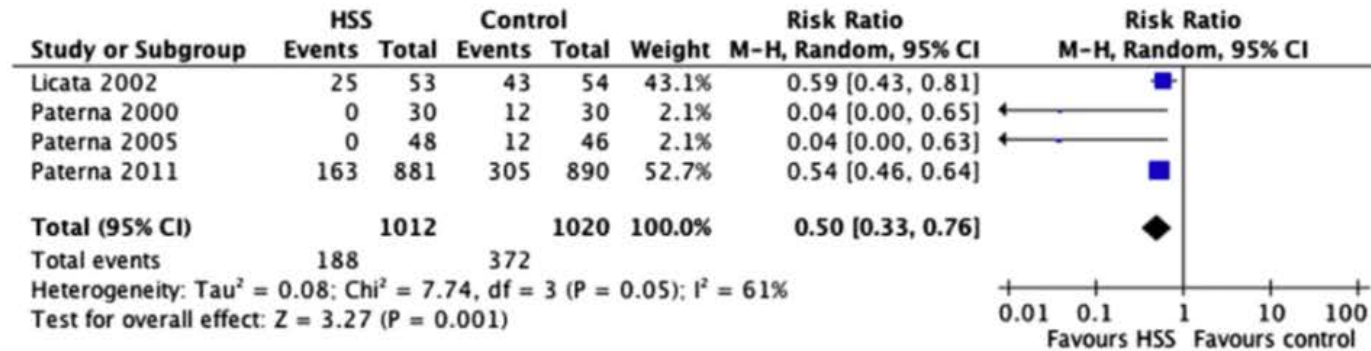
End Point	Bolus Every 12 Hr (N = 156)	Continuous Infusion (N = 152)	P Value	Low Dose (N = 151)	High Dose (N = 157)	P Value
Change in weight at 72 hr — lb	-6.8±7.8	-8.1±10.3	0.20	-6.1±9.5	-8.7±8.5	0.01
Net fluid loss at 72 hr — ml	4237±3208	4249±3104	0.89	3575±2635	4899±3479	0.001

Hipertonik serum fizyolojik

Mortalite



Hastaneye Yatış



Structured Graphical Abstract Graphical summary of the design and main findings of the CLOROTIC trial

Key Question

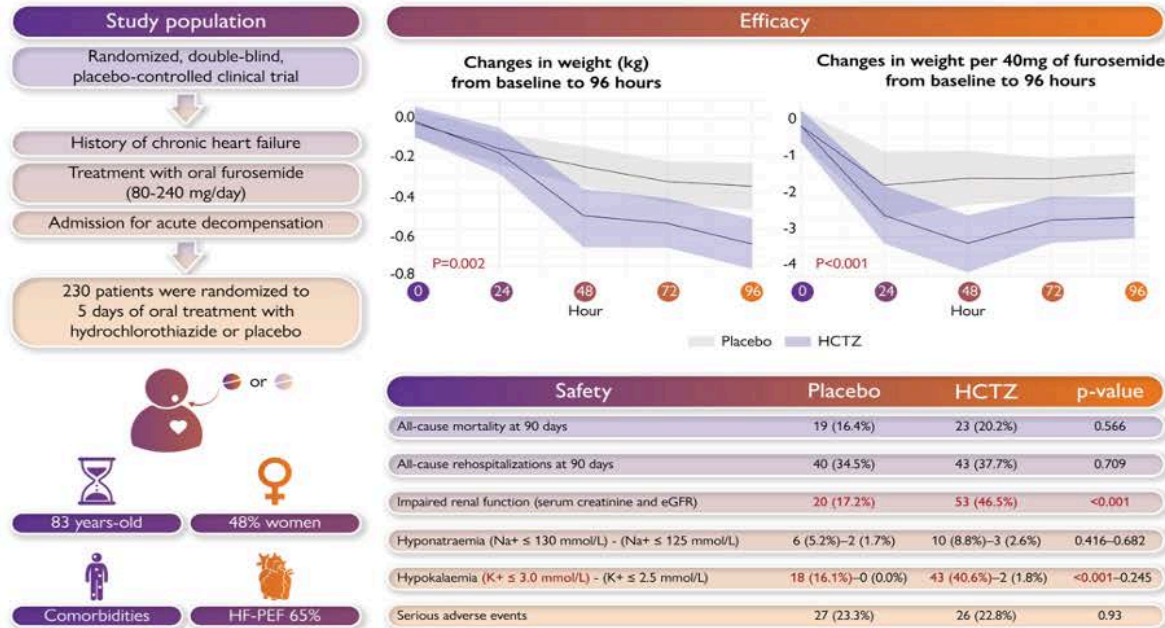
Does the addition of hydrochlorothiazide to standard intravenous loop-diuretic therapy improve the diuretic response in patients with acute heart failure (AHF)?

Key Finding

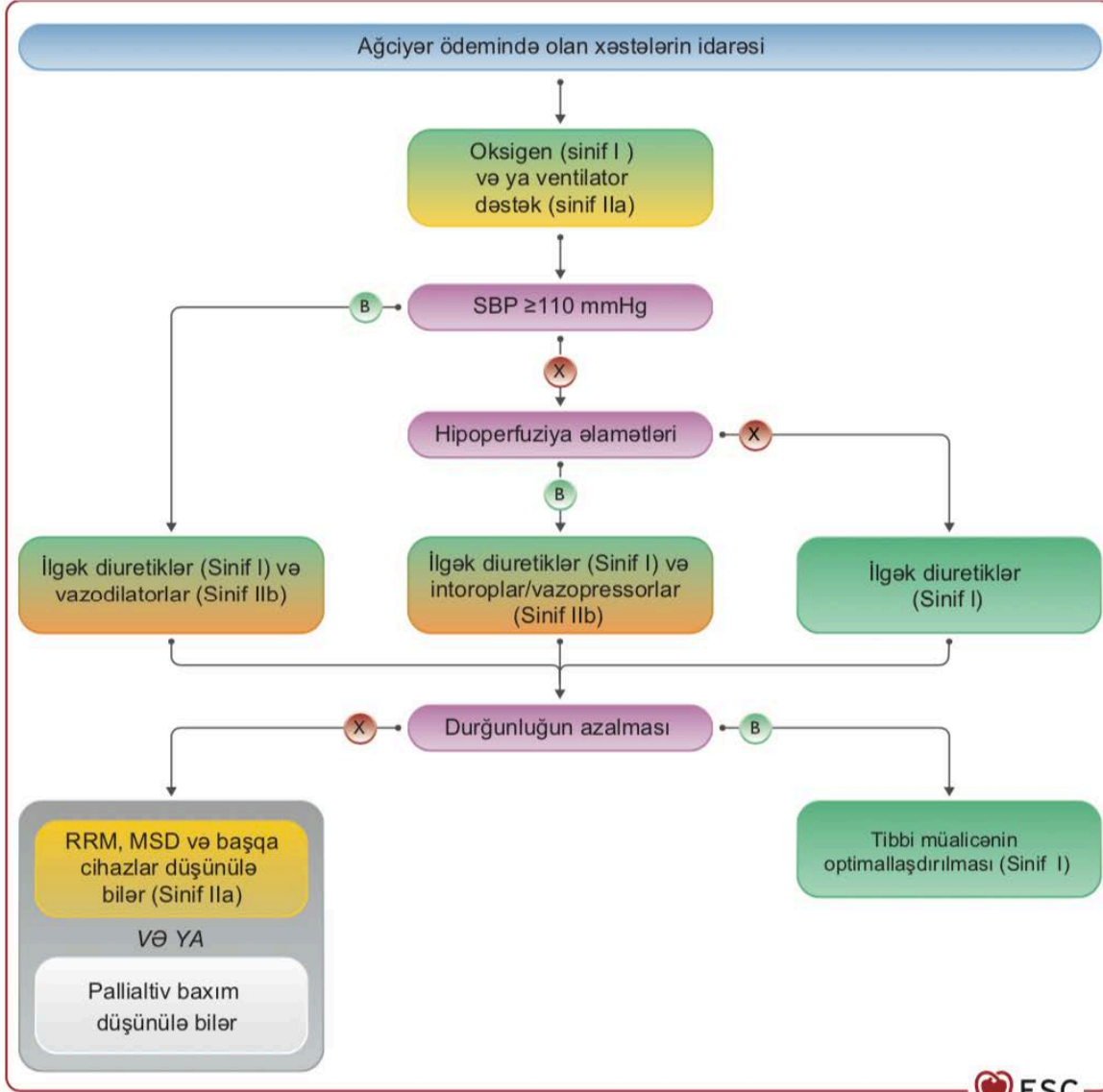
In patients with AHF, the combination of oral hydrochlorothiazide with intravenous loop diuretics improved the diuretic response but was associated with worsening renal function.

Take Home Message

The addition of hydrochlorothiazide to intravenous loop diuretics improves the diuretic response in patients with decompensated heart failure at the cost of worsening renal function.



Şəkil 8 Ağciyər ödemində olan pasiyentlərin idarə olunması



MSD = mexaniki sirkulyator dəstək; RRM = renal replasman müalicəsi; SAT = sistolik arterial təzyiq. Təvsiyə sinifləri üçün rəng kodu: Təvsiyə sinfi I üçün yaşıl; Təvsiyə sinfi IIa üçün sarı; Təvsiyə sinfi IIb üçün narıncı (təvsiyə sinifləri haqqında ətraflı məlumat üçün Cədvəl 1-ə baxın)

Sağ ürək kateterizasiyası ÜÇ xəstələrində rutin olaraq təvsiyə edilmir,

Diuretik, vazodilatator müalicədən fayda görməyən və simptomları düzəlməyən xəstələrdə RCC düşünülə bilər,

Mortalıq tezliyi 2-3 ay üçün SAT > 160 mmHg olan xəstələrdə 5%, 120-160 mmHg olanlarda 7%, 120 mmHg aşağı olanlarda 14% təşkil edir.

inotrop agentlər

- ✓ Ürək Tx və ya MSD cihaz implantasiyası düşünüülən xəstələrdə davam edilməlidir,
- ✓ HFpEF kontrendikedir,
- ✓ Monitorizə oluncaq şəkildə verilməlidir.

- Dobutamine: Primary action beta-1 adrenergic receptors
 - \uparrow SV, \uparrow CO, modest drop in SVR/LV filling
 - Hypersensitivity myocarditis with chronic use
- Milrinone: PDE inhibitor
 - Not as impacted by concomitant beta-blockade
- Dopamine: Low dose renal/mesenteric dopamine-1
 - Data supporting renal impact/protection limited

- < Aşağı dozalı dopamin (2 mkq/kq/dəq) dopaminerjik D1 reseptorlarının stimula edərək böyrəkdaxili arterial vazodilatasiya yaradır. Dopaminin aşağı dozada istifadəsi diurezi artırdığı söylənir.
- < KÜÇ (DAD-HF) kiçik Dopamin sınaqlarında aşağı dozalı furosemidin aşağı dozalı dopaminlə verilməsi yüksək dozalı furosemid kimi təsirli idi və böyrək funksiyasının pisləşməsinin daha az olması ilə əlaqələndirildi.
- < Daha böyük DAD-HF II sınağı furosemidə dopamin əlavə etməyin heç bir faydasını təsdiqləmədi. Kəskin Ürək Çatışmazlığında Böyrək Optimizasiyası Strategiyalarının Qiymətləndirilməsi (ROSE AHF) sınağında, aşağı dozada dopamin KÜÇ və böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə diuretik terapiyaya əlavə edildikdə diurezi artırmadı və ya böyrək funksiyasını yaxşılaşdırmadı.
- < Sübut edilmiş məlumatların olmadığı halda, aşağı dozada dopaminin venadaxili yeridilməsi loop diuretik terapiyasına cavab verməyən xəstələrdə veno-venoz UF-dən əvvəl farmakoloji mayenin çıxarılması üçün son cəhd kimi nəzərdən keçirilə bilər.

VERITAS (2007), ¹¹⁵ N=1435	Tezosentan (for 24–72 h) vs placebo	Presenting within 24 h; Persistent dyspnea; Respiratory rate \geq 24 bpm; At least 2 of elevated BNP/NT-proBNP, clinical pulmonary edema, CXR with congestion, LV systolic dysfunction	Change in dyspnea AUC, 24 h (1°): NS
			Death or worsening HF, 7 d: NS
EVEREST (2007), ^{180,181} N=4133	Tolvaptan vs placebo, for at least 60 d	Randomized within 48 h; NYHA III–IV symptoms; LVEF \leq 40%; Signs of volume expansion	Composite of changes in global clinical status and body weight, 7 d (1°): $P<0.001$, for tolvaptan superiority; no difference in clinical status; Change in body weight, 1 d: $P<0.001$.
			All-cause mortality (1°): superiority $P=0.68$
			CV death or HF hospitalization (1°): NS
TACTICS-HF (2016), ¹⁸² N=257	Tolvaptan vs placebo	AHF within 24 h of presentation	Dyspnea relief by Likert scale: NS. Tolvaptan resulted in greater weight loss and net fluid loss compared with placebo, but tolvaptan-treated patients were more likely to experience worsening renal function during treatment.
		Elevated natriuretic peptides + 1 additional sign or symptom of congestion	
		Serum sodium \leq 140 mmol/L	
SECRET of CHF (2017), ¹⁸³ N=250	Tolvaptan vs placebo	AHF within 36 h of presentation; Active dyspnea; eGFR <60 mL/min per 1.73 m ² or hyponatremia or diuretic resistance	Dyspnea reduction at day 1 (1°): NS
			Dyspnea reduction at day 3: $P=0.01$; Weight loss at days 1 and 3: $P<0.01$
PROTECT (2010), ¹⁸⁴ N=2033	Rolofylline vs placebo for up to 3 d	Randomized within 24 h, Persistent dyspnea at rest or with minimal activity, estimated CrCl 20–80 mL/min, BNP \geq 500 pg/mL or NT-proBNP \geq 2000 pg/mL, IV loop diuretic therapy	Clinical composite (1°): NS
RELAX-AHF (2013), ¹¹⁷ N=1161	Serelaxin vs placebo for 48 h	Patients with dyspnea at rest or on minimal exertion, congestion on chest x-ray, BNP \geq 350 ng/L (or NT-proBNP \geq 1400 ng/L), eGFR 30–75 mL/min per 1.73 m ² , and SBP >125 mm Hg	Change in dyspnea by VAS AUC to day 5 (1°): $P=0.007$.
			Proportion of patients with moderately or markedly improved dyspnea by Likert scale at all 3 early time points (6, 12, 24 h; 1°): NS
			Days alive out of hospital up to day 60: NS
			180-day mortality: placebo 65 deaths vs serelaxin 42, HR 0.63 (95% CI, 0.43–0.93), $P=0.02$

			0.63 (95% CI, 0.43–0.93), $P=0.02$
			180-day mortality: placebo 65 deaths vs serelaxin 42, HR
			0.63 (95% CI, 0.43–0.93), $P=0.02$
			Days alive out of hospital up to day 60: NS
			Proportion of patients with moderately or markedly improved dyspnea by Likert scale at all 3 early time points (6, 12, 24 h; 1°): NS
			Change in dyspnea by VAS AUC to day 5 (1°): $P=0.007$.

Calcitrope trials			
OPTIME-HF (2002), ¹⁰⁴ N=951	Milrinone vs placebo, for 48–72 h	Presenting within 48 h; Known systolic HF; LVEF ≤40%. Excluded if clinically required inotropes.	Days with CV hospitalization or dead in 60 d (1°): NS
			Failure of therapy due to AE within 48 h: Milrinone 20.6% vs placebo 9.2% (<i>P</i> <0.001).
			Excess sustained hypotension (<i>P</i> =0.004), new atrial fibrillation/flutter (<i>P</i> <0.001), VT/VF (<i>P</i> =0.06).
REVIVE 1&2 (2013), ¹²⁰ N=600	Levosimendan (for 24 h) vs placebo	Dyspneic at rest; LVEF ≤35%; SBP >90 mm Hg; HR <120 bpm	Clinical composite end point, 5 d (1°): <i>P</i> =0.015
			More frequent hypotension and cardiac arrhythmias, during the infusion period; numerically higher risk of death, 90 d (REVIVE 1&2: levosimendan, 49 deaths/350 patients; vs placebo, 40/350, <i>P</i> =0.29)
SURVIVE (2007), ¹⁸⁵ N=1327	Levosimendan (for 24 h) vs dobutamine (for ≥24 h)	LVEF ≤30%; Requiring IV inotropic support; At least one of following: dyspnea at rest, oliguria, PCWP ≥18 mm Hg or CI ≤2.2 L/min per m ²	All-cause mortality, 180 d (1°): NS
			Change in BNP from baseline to 24 h: <i>P</i> <0.001.
			No change in dyspnea at 24 h, days alive out of hospital at 180 d, all-cause mortality at 31 d, CV mortality at 180 d.
DAD-HF (2010), ¹⁸⁶ N=60	Dopamine 5 µg/kg per minute plus low-dose furosemide (5 mg/h continuous infusion) vs high-dose furosemide (20 mg/h continuous infusion)	Hospitalized for ADHF with evidence of volume overload and eGFR ≥30 mL/min per 1.73 m ²	SCr increase >0.3 mg/dL within 24 h (1°): 6.7% low-dose dopamine/low-dose furosemide vs 30% high-dose furosemide, <i>P</i> =0.042
			>20% decrease in eGFR within 24 h (1°): 10% low-dose dopamine/low-dose furosemide vs 33.3% high-dose furosemide, <i>P</i> =0.057
DAD-HF II (2014), ¹⁰² N=161	8-h continuous infusions of (1) high-dose furosemide (n=50, 20 mg/h), (2) low-dose furosemide and low-dose dopamine (n=56), or (3) low-dose furosemide (n=55, 5 mg/h).	Dyspnea on minimal exertion or rest dyspnea; Oxygen saturation <90% on admission arterial blood gas; One or more of the following: (1) signs of congestion, (2) interstitial congestion or pleural effusion on chest x-ray, and (3) elevated serum BNP levels	No significant differences in 60-d and 1-y all-cause mortality and hospitalization for HF, dyspnea relief (Borg index), worsening renal function, and length of stay
ROSE (2013), ¹⁰³ N=360	Dopamine (2 µg/kg per minute) vs nesiritide vs pooled placebo group	AHF	Compared with placebo:
		Renal dysfunction (eGFR 15–60 mL/min per 1.73 m ²)	Dopamine: No significant effect on 72-h cumulative urine volume or on the change in cystatin C level; Increased tachycardia

Myotrope trials			
ATOMIC-AHF (2016), ¹²⁶ N=606	3 sequential cohorts (≈200 patients per cohort): Omecamtiv mecarbilvs placebo	LVEF ≤40%; Dyspnea at rest or with minimal exertion; Elevated natriuretic peptides; Randomized within 24 h of initial IV diuretic.	Dyspnea relief: No significant difference compared with pooled placebo (1°); Increased dyspnea relief in high-dose cohort at 24 h (placebo, 37% vs OM, 51%; <i>P</i> =0.034) and through 5 d (<i>P</i> =0.038)

(*P*=0.034) and through 5 d (*P*=0.038)

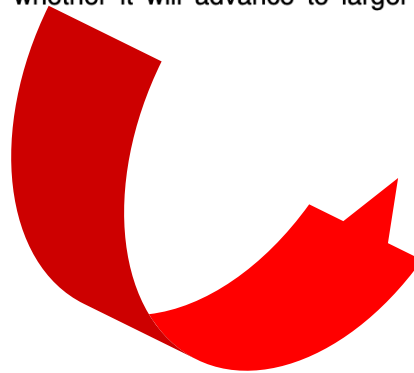
terapevtik yollar

- Uzun illər tədqiqat və inkişafa baxmayaraq, ADHF üçün əsas farmakoloji müalicələr diuretiklər, vazodilatatorlar və kalsitroplar olaraq qalır.
- KÜÇ olan xəstələrdə mövcud kalsitropik müalicələri dəstəkləyən məlumatlar dobutamin, dopamin, milrinon və epinefrin də daxil olmaqla, ürək-damar xəstəliklərində əhəmiyyətli yaxşılaşma olmadan qısamüddətli ölüm, aritmiya və son orqan zədələnməsinin artması ilə əlaqəli negative təsirləri bildirilmişdir.
- Böyrək vazodilatasiyası və ya artan perfuziya vasitəsilə işləməsi təklif edilən aşağı dozalı dopaminin bir çox sınaqlarda böyrək funksiyasını yaxşılaşdırdığı göstərilmişdir.

Optimizing Vascular Resistance: Novel Vasodilatory Therapies

The most promising therapeutic target in ADHF outside of decongestion with diuresis is the vasodilatory pathway, and a number of large clinical outcome trials enrolling patients with ADHF and both HFrEF and HFpEF have been performed with drugs that produce vasodilation as a dominant pharmacological effect.

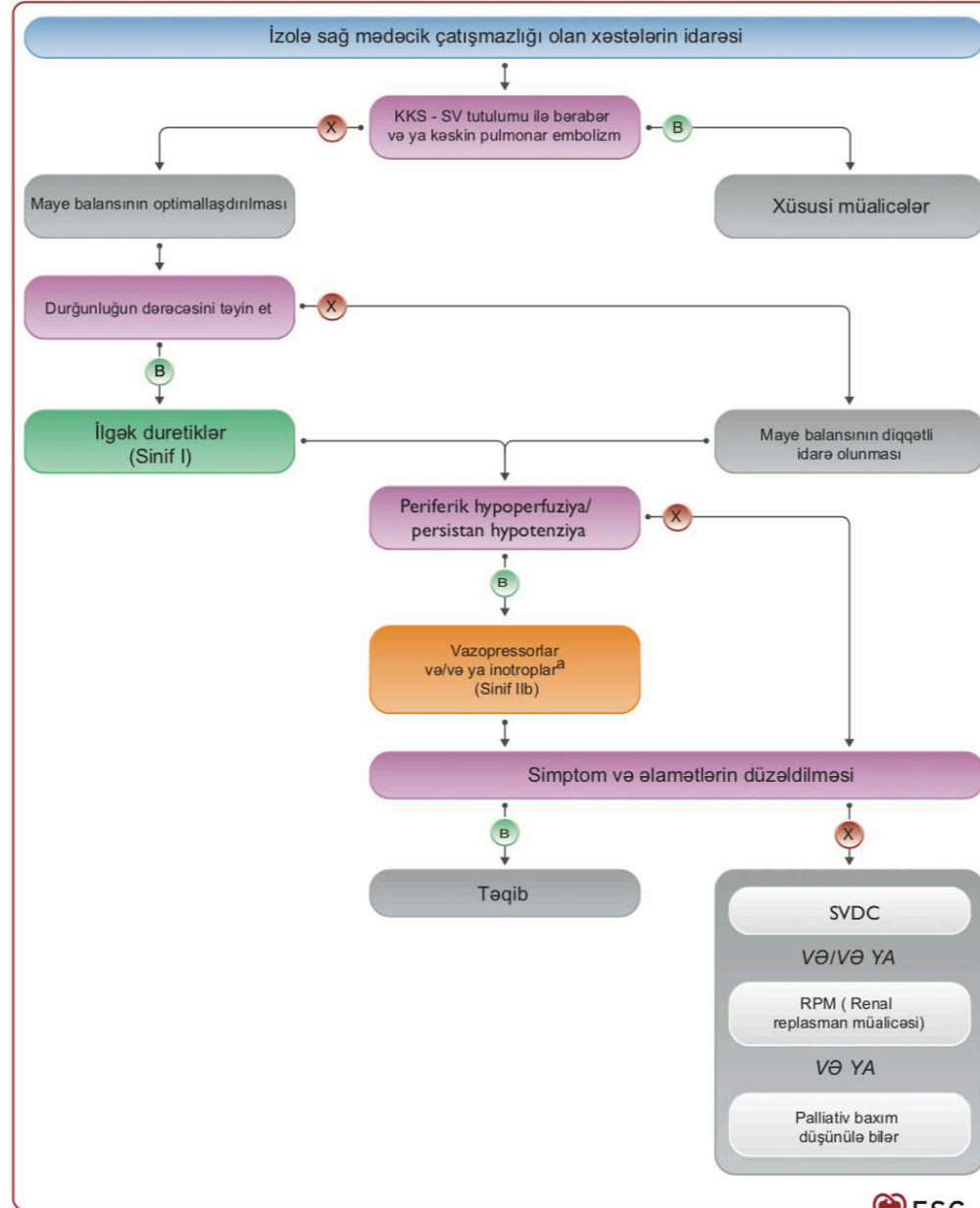
The natriuretic peptides have been investigated as a potential therapy for ADHF for over 30 years. All of these peptides signal through a set of natriuretic peptide receptors and the guanosine cyclase/cyclic guanosine monophosphate pathway to exert their downstream effects. Nesiritide is an exogenous recombinant BNP developed to increase vasodilation and augment natriuresis in patients with ADHF. Although small studies demonstrated improved diuresis and hemodynamics, multiple larger studies have not seen clinically significant improvement in clinical outcomes, renal function, effective diuresis, or weight loss.^{3,103} A number of other natriuretic peptide analogs tested in ADHF cohorts have not had promising outcomes. In a cohort study of 45,595 Japanese patients treated with either intravenous carperitide (human ANP) or nitrates, patients treated with carperitide had higher in-hospital mortality, prolonged length of stay, and greater hospital costs.¹¹⁰ Nonetheless, it is currently widely used in ADHF in Japan. An ANP analog, ularitide, was investigated in the TRUE-AHF trial (Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure), enrolling 2157 patients with AHF. Ularitide did not improve a short-term clinical composite end point or cardiovascular mortality.¹¹¹ Cenderitide, a chimeric CD-NP (c-terminus dendroaspis natriuretic peptide) that interacts with both NRP-A and NRP-B receptors, has also been studied as a therapy for patients with ADHF, although it is unclear whether it will advance to larger clinical trials.¹¹²



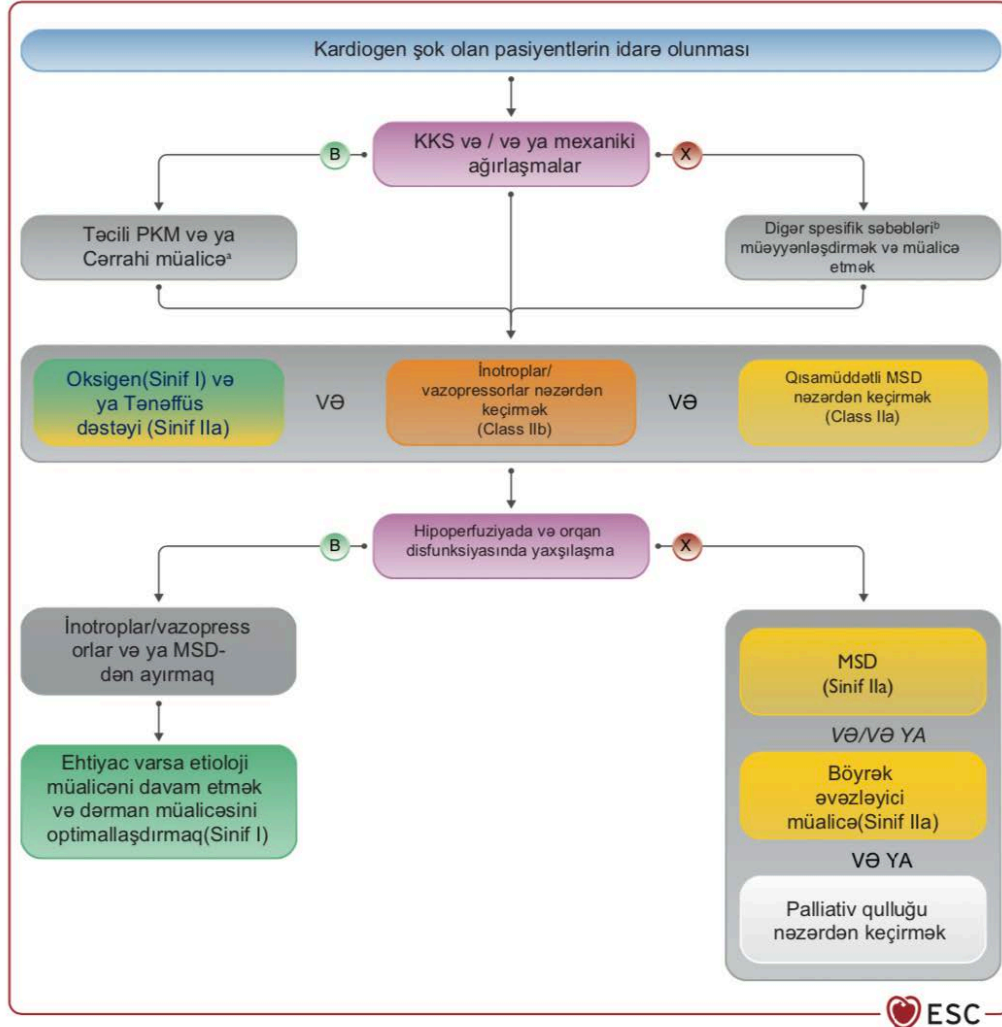
- < NP – 30 ildən çoxdur, KÜÇ müalicəsində araşdırılır
- < Nesiritid KÜÇ olan xəstələrdə vazodilatasiyanı artırmaq və natriurezi artırmaq üçün hazırlanmış ekzogen rekombinant BNP-dir. Kiçik tədqiqatlar diurez və hemodinamikanın yaxşılaşmasını göstərsə də, çoxsaylı daha böyük tədqiqatlar klinik nəticələrdə, böyrək funksiyasında, effektiv diurezdə və ya çəki itkisində heç bir klinik əhəmiyyətli irəliləyiş göstərmədi.
- < İntravenöz karperit (insan ANP) və ya nitratlarla müalicə olunan 45,595 yapon xəstəsi üzərində aparılan kohort tədqiqatında karperitidlə müalicə olunan xəstələrdə xəstəxanadaxili ölüm nisbəti, daha uzun qalma müddəti və daha yüksək xəstəxana xərcləri olmuşdur.
- < Bununla belə, yenə də hazırda ondan geniş istifadə olunur.
- < ANP analoqu olan Ularitide 2157 AHF xəstəsini əhatə edən TRUE-AHF tədqiqatında (Kəskin Ürək Çatışmazlığında Ularitide Efficacy and Safety Trial) araşdırılmışdır.
- < Ularitid qısamüddətli klinik mürəkkəb sonlanma nöqtəsini və ya ürək-damar ölümünü yaxşılaşdırmadı.
- < Həm NRP-A, həm də NRP-B reseptorları ilə qarşılıqlı əlaqədə olan kimerik CD-NP (c-terminus dendroaspis natriuretik peptid) olan Cenderitide də ADHF kimi tədqiq edilmişdir.

- The early **vericiguat** trials also had increased hypotension, although vericiguat decreased HF hospitalizations in patients with chronic HF and reduced EF in the **VICTORIA trial** (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), some of whom were enrolled after stabilization during an admission for ADHF. Studies are yet to be performed in patients hospitalized with ADHF
- **Tezosentan** is an intravenous mixed endothelin receptor antagonist specifically developed as a therapy for ADHF, however, it did not demonstrate improvement in symptoms nor cardiovascular morbidity or mortality in the **VERITAS trial** (Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Study)
- **Serelaxin** is a vasodilatory agent, a recombinant form of human relaxin-2 which has vasodilatory, antifibrotic, and anti-inflammatory effects on the cardiovascular and renal systems and demonstrated end-organ protective effects in animal models. The Phase 3, **RELAX-AHF** (RELAXin in Acute Heart Failure) trial enrolled 1161 patients within 16 hours of admission for ADHF and had promising findings including lower incidence of worsening HF and significantly decreased cardiovascular mortality in patients admitted with ADHF, as well as evidence of renal, hepatic, and cardiac end-organ protection. Cardiovascular death was not a prespecified efficacy end point in the RELAX-AHF trial, so the RELAX-AHF-2 trial was conducted. Unfortunately, the 6545 patient **RELAX-AHF-2** trial did not confirm a decreased cardiovascular mortality at 6 months in patients treated with serelaxin compared with placebo. Interestingly, in both RELAX-AHF and RELAX-AHF-2, a myocardial protective effect was evident, as assessed by serial troponin release over 2 to 5 days during the initial ADHF hospitalization; a unique effect that has not been observed with any other vasodilating agents.

Şəkil 9 İzolə sağ mədəcik çatışmazlığı olan xəstələrin idarəsi



Şəkil 10 Kardiogen şok olan pasiyentlərin idarə olunması



KKS = kəskin koronar sindrom; TÜK = transplantasiya üçün körpü; MSD = Mexaniki sirkulyator dəstək; PKM = perkutan koronar müdaxilə.

^aKKS-da PKM, tamponadada perikardiosintez, papilyar əzələnin qopmasında mitral qapaq cərrahiyyəsi. Mədəcikdaxili çəpərin cırılması zamanı MSD TÜK olaraq nəzərdən keçirilməlidir.

^bDigər səbəblərə kəskin mitral qapaq çatışmazlığı, pulmonar empoliya, infeksiya, kəskin

Kardiogen şoku olan pasiyentlərdə qısamüddətli mexaniki qan dövranı dəstəyinin istifadəsi üçün tövsiyələr

Tövsiyələr	Sınıf ^a	Səviyyə ^b
Qısa müddətli mexaniki qan dövranı dəstəyi kardiogen şok olan pasiyentlərdə BÜK,QÜK,KÜK kimi nəzərdən keçirilməlidir. Digər prosedurlara isə kardiogen şokun səbəbinin müalicəsi, uzun müddətli mexaniki qan dövranı dəstəyi və ya transplantasiya daxildir.	IIa	C
Kardiogen şoku olan pasiyentlərdə kardiogen şokun səbəbinin müalicəsi (yəni kəskin Mİ-nin mexaniki ağırlaşması) və ya uzunmüddətli mexaniki qan dövranı dəstəyi və ya transplantasiya daxil olmaqla, ADBP BÜK,QÜK,KÜK kimi nəzərdən keçirilə bilər.	IIb	C
Mİ sonrası kardiogen şokda ADBP rutin olaraq tövsiyə edilmir.	III	B

KÜK = körpü üçün körpü; QÜK = qərar üçün körpü; BÜK = bərpa üçün körpü; ADBP = aortadaxili balon pompası; MSD = mexaniki sirkulyator dəstək; Mİ = miokard infarktı.

^aTövsiyənin sinfi.^bSübutun səviyyəsi

Kəskin ürək çatışmazlığının ilkin müalicəsi üçün tövsiyələr (davamı)

Tövsiyələr	Sınıf ^a	Səviyyə ^b
------------	--------------------	----------------------

Oksigen və tənəffüs dəstəyi (davamı)

Tənəffüs pozğunluğu olan pasiyentlərdə (tənəffüs tezliyi >25 nəfəs/dəq, SpO2 <90%) qeyri-invaziv müsbət təzyiqli ventilyasiya nəzərdə tutulmalıdır və tənəffüs pozğunluğunu və mexaniki endotraxeal intubasiya sürətini azaltmaq üçün mümkün qədər tez başlanılmalıdır.	IIa	B
---	------------	----------

Diuretiklər

Mayenin həddindən artıq yüklənməsi əlamətləri/simptomları ilə qəbul edilmiş KÜÇ olan bütün pasiyentlərə simptomları azaltmaq üçün venadaxili ilgək diuretikləri tövsiyə olunur.	I	C
---	----------	----------

İlgək diuretiklərinin dozasının artırılmasına cavab verməyən rezistent ödemli olan pasiyentlərdə tiiazid tipli diuretiklərlə ilgək diuretiklərinin kombinasiyası nəzərdən keçirilməlidir.	IIa	B
---	------------	----------

Vazodilatatorlar

KÜÇ və SQT≥110 mmHg olan pasiyentlərdə i.v. vazodilatatorlar simptomları və durğunluğu azaltmaq üçün ilkin terapiya kimi nəzərdən keçirilə bilər.	IIb	B
---	------------	----------

İnotroplar maddələr

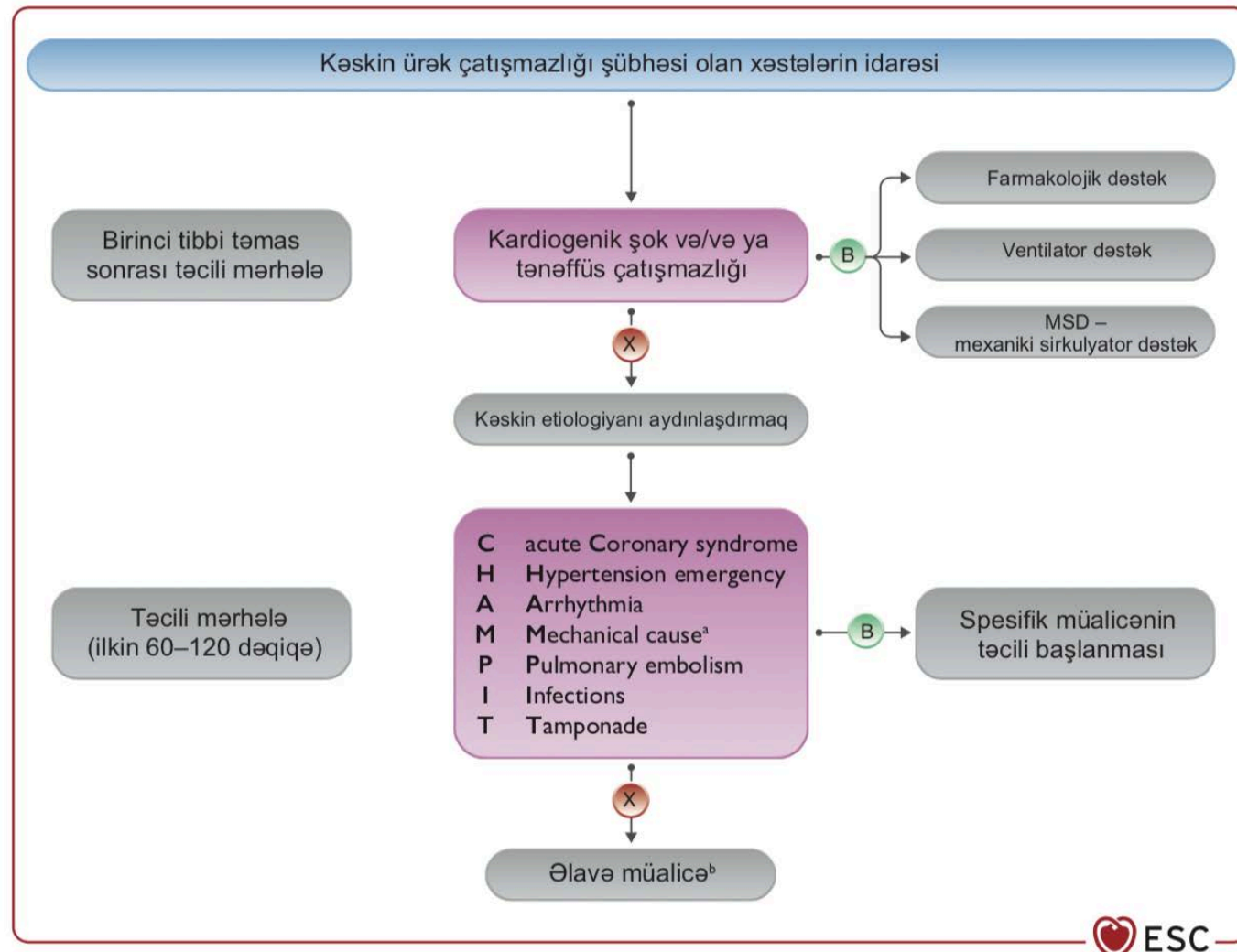
SQT <90 mmHg və maye statusunda çətinlik daxil olmaqla, standart müalicəyə cavab verməyən hipoperfuziya sübutu olan pasiyentlərdə periferik perfuziyayı yaxşılaşdırmaq və uc orqan funksiyasını saxlamaq üçün inotrop maddələr nəzərdən keçirilə bilər.	IIb	C
---	------------	----------

Əgər ki pasiyentdə simptomatik hipotenziya və hipoperfuziya əlamətləri olmasa, təhlükəsizlik baxımından inotrop preparatlar rutin olaraq tövsiyə olunmur.	III	C
---	------------	----------

Vazopressorlar

Kardiogen şoku olan pasiyentlərdə qan təzyiqini və həyati orqan perfuziyasını artırmaq üçün vazopressorlar, norepinefrinə üstünlük verməklə nəzərdə tutula bilər.	IIb	B
---	------------	----------

Şəkil 11 Kəskin ürək çatışmazlığı şübhəsi olan xəstələrin müalicəsi



MSD = mexaniki sirkulyator dəstək.

^aKəskin mexaniki səbəb: kəskin koronar sindrom (sərbəst divar yırtılması, mədəciklərarası çəpərininrupturu, kəskin mitral çatışmazlığı), döş qəfəsinin travması və ya ürəyə nüfuz etmə, endokarditinsəbəb olduğu təbii və protez qapaq çatışmazlığı, aort disseksiyası və tromboz.

^bMüxtəlif klinik hallara uyğun olaraq xüsusi müalicələr üçün Şəkil 7-10-a baxın

Rəhbər tövsiyyə əsaslı medikal müalicə zamanlaması

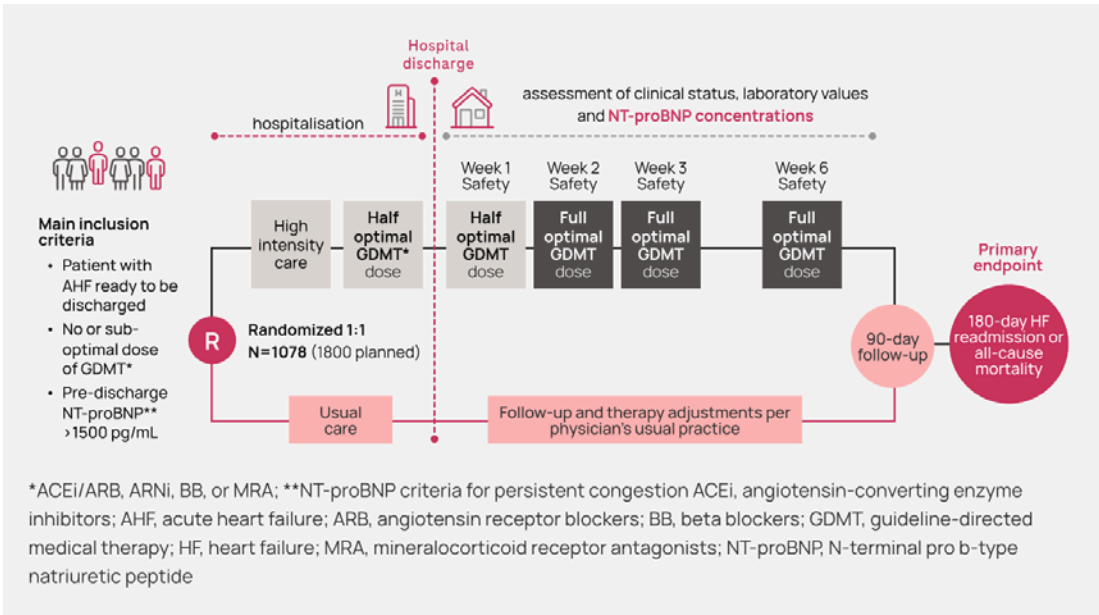
Kəskin ürək çatışmazlığı ilə hospitalizasiya olan pasiyentlərin evə yazılmazdan əvvəl və sonrakı təqibi üçün tövsiyələr

Tövsiyələr	Sınıf ^a	Səviyyə ^b
Üç ilə hospitalizasiya olan pasiyentlərin evə yazılmazdan əvvəl davamlı durğunluq əlamətlərini istisna etmək və oral müalicəni optimallaşdırmaq üçün diqqətlə qiymətləndirilməsi tövsiyə olunur.	I	C
Evə yazılmazdan əvvəl sübuta əsaslanan oral dərman müalicənin təyin olunması tövsiyə olunur.	I	C
Durğunluq əlamətlərini, dərmanlara qarşı dozumluluğunu qiymətləndirmək və sübuta əsaslanan müalicəyə başlamaq/və ya titirləmək üçün evə yazıldıqdan 1-2 həftə sonra erkən təqib ziyarəti tövsiyə olunur.	I	C
Simptomları və yenidən hospitalizasiyanı azaltmaq üçün serum ferritin <100 ng/mL və ya TSAT <20% olan zaman serum ferritin 100-299 ng/mL kimi müəyyən edilən dəmir defisiti zamanı ferrik karboksimaltoza nəzərdən keçirilməlidir.	IIa	B

ÜÇ=ürək çatışmazlığı, TSAT—Transferrin saturasiyası.

^aTövsiyənin sinfi. ^bSübutun səviyyəsi.

STRONG-HF primary outcomes show significant reduction of all cause death or acute heart failure readmissions



The high intensity care group: **34% relative** and **8.1% absolute risk reduction (ARR)** in the combination of death or heart failure readmission.¹⁴

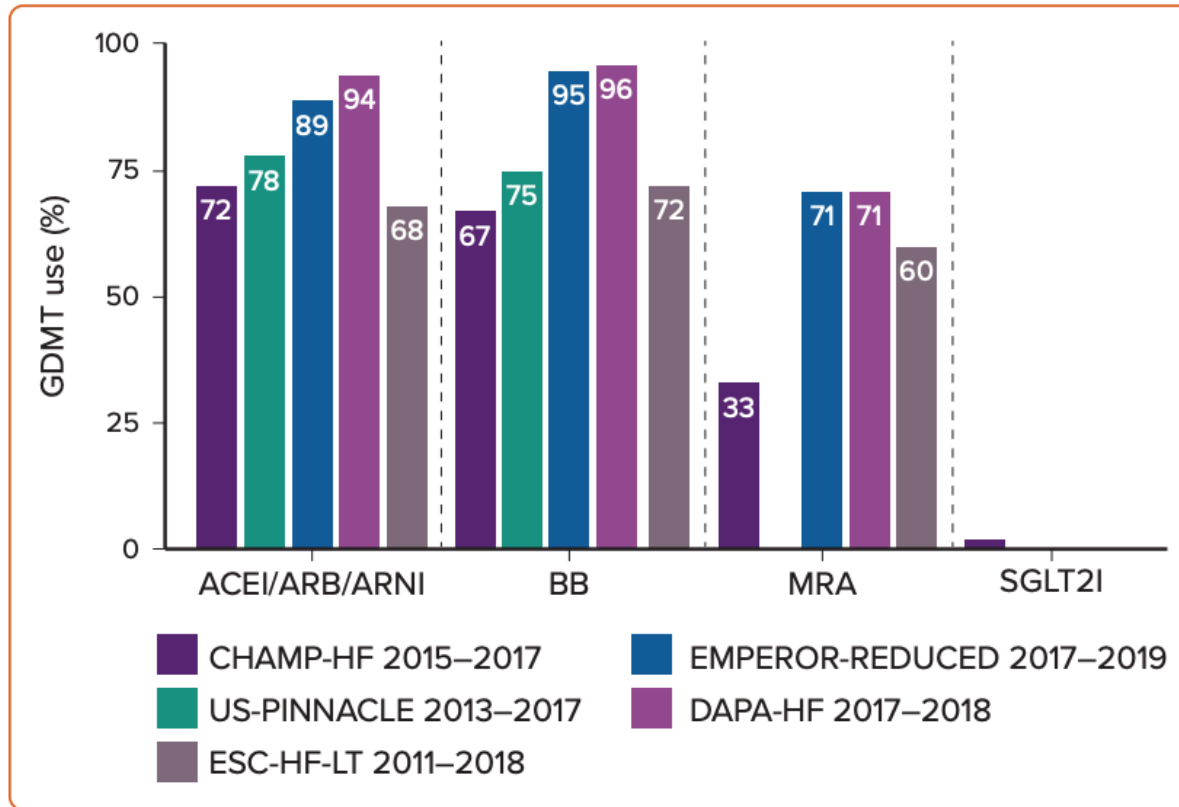


CV (cardiovascular) death **26% lower** · HF readmission **44% lower** · All-cause death **16% lower**

STRONG-HF study results demonstrated clear benefits for acute heart failure patients by adapting the strategy of care.

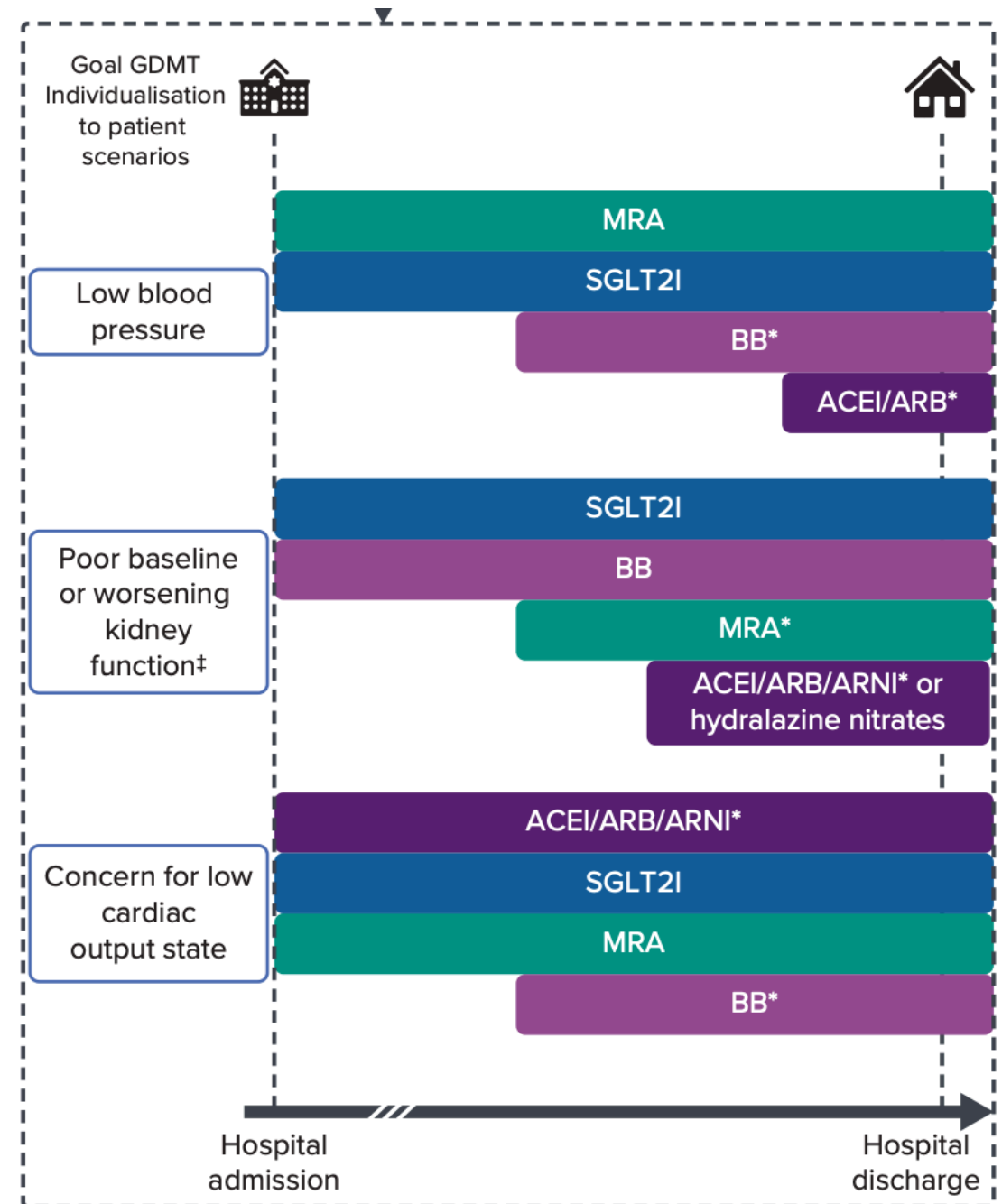
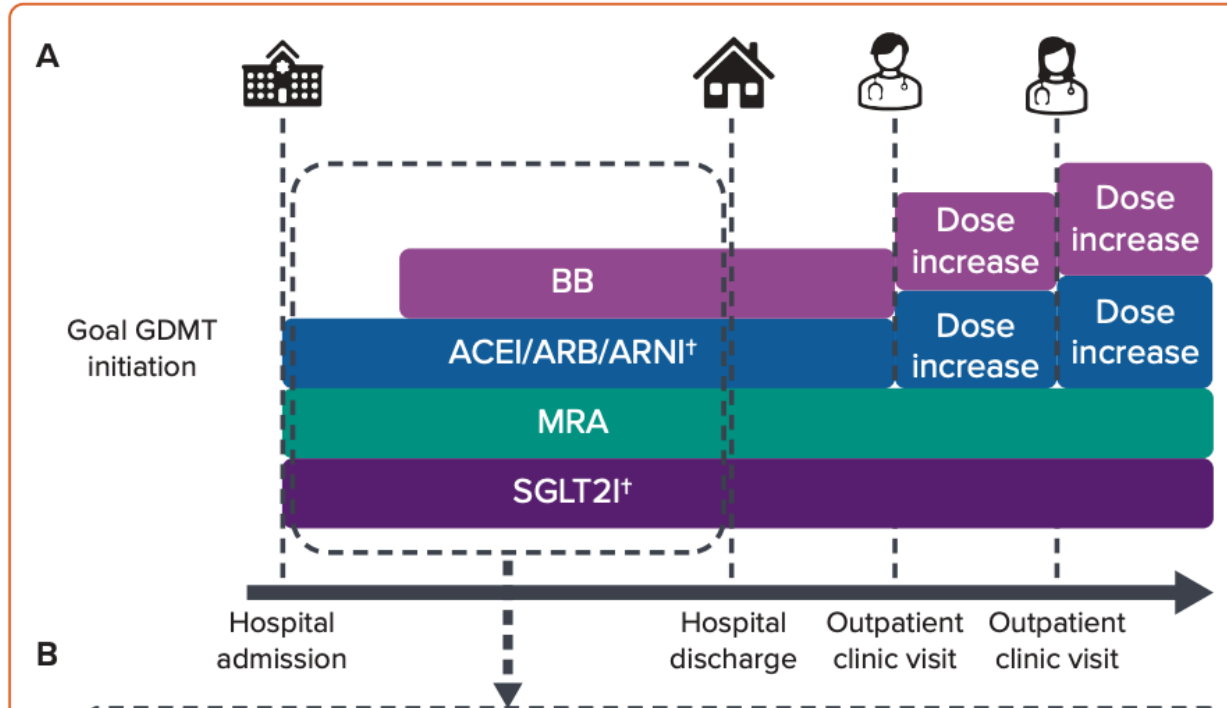
- ✓ SGLT2 xəstəxanada başlanması zamanı minimal risklə açıq-aydın fayda nümayiş etdirir. KÜÇ zamanı empaqliflozinin xəstəxanada başlanmasının effektivliyi və təhlükəsizliyi çoxmərkəzli randomizə edilmiş nəzarət edilən sınaqda (EMPULSE) qiymətləndirilmişdir. Empaqliflozin gündə bir dəfə 10 mq və ya plasebo 530 xəstədə KÜÇ xəstəxanaya yatışların 1-ci və 5-ci günləri arasında başlanmışdır. Xəstələrin təxminən 45% -ində şəkərli diabet var və əksəriyyətində azalmış ejsiyon var (~ 65%). Bütün səbəblərdən ölüm, pisləşən HF hadisələrinin sayı və KCCQ nəticəsi 90 gündə qiymətləndirilmişdir.
- ✓ Similar benefits and risks were found with sotagliflozin in the SOLOISTWHF trial, although sotagliflozin was initiated on or within 3 days of hospital discharge.

Figure 1: Guideline-directed Medical Therapy Prescription Rates in Heart Failure Registries and Trials

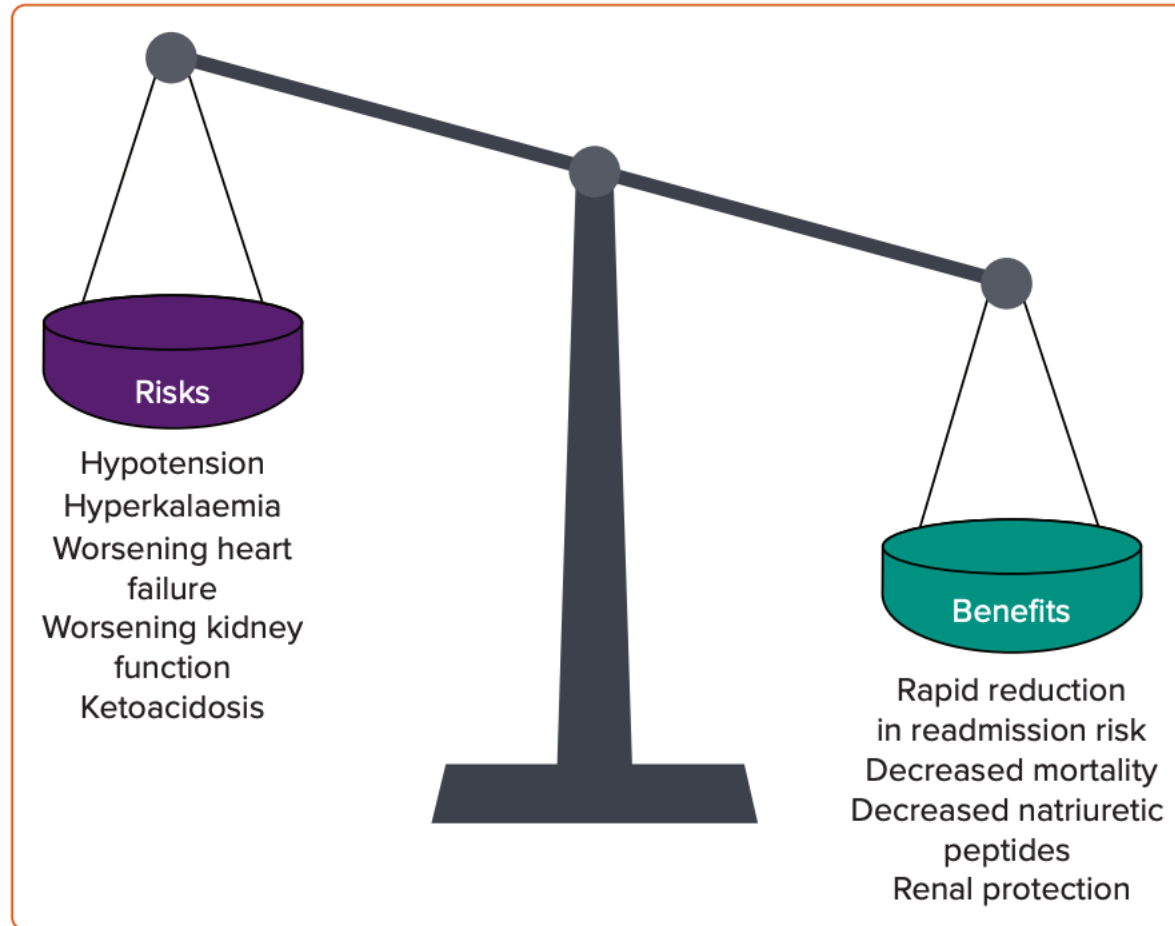


Percentage of patients prescribed GDMT in large heart failure registries (CHAMP-HF, US-PINNACLE and ESC-HF-LT) and clinical trials (EMPEROR-REDUCED and DAPA-HF).^{17,18,23,25,26} SGLT2is were not recommended for heart failure during these registries and were the study intervention in the EMPEROR-REDUCED and DAPA-HF clinical trials.^{17,18} ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BB = β -blocker; GDMT = guideline-directed medical therapy; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT2is = sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors.

Figure 2: Potential Guideline-directed Medical Therapy Optimization Strategies



**Figure 3: Benefits and Risks of In-hospital
Guideline-directed Medical Therapy Initiation**



The efficacy and safety of in-hospital guideline-directed medical therapy shown as risk:benefit ratios from clinical trial and registry data.