

Kalp Yetersizliğinde Renal Hemodinamikler: Tedavi İçin Yaklaşımlar

Renal Hemodynamics in Heart Failure: Implications for Treatment

Mark E. REA,^a
Mark E. DUNLAP^a

^aHeart and Vascular Center,
MetroHealth Medical Center and Case
Western Reserve University,
Cleveland, Ohio, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mark E. Dunlap, MD, Director, HF
Section H350, Heart and Vascular
Center, MetroHealth Medical Center
and Case Western Reserve University,
2500 MetroHealth Dr, Cleveland, OH
44109, USA
mdunlap@metrohealth.org

Curr Opin Nephrol Hypertens 17:87–92

© 2008 Wolters Kluwer Health |
Lippincott Williams & Wilkins
1062-4821

ÖZET Derlemenin Amacı: Bu derlemenin amacı kalp yetersizliğinde böbrek içerisinde oluşan hemodinamik değişiklikleri tanımlamak ve bu değişikliklerden sorumlu olan kardiyovasküler ve renal mekanizmalar hakkında fikir sahibi olmaktır. Kalp yetersizliği bulunan hastaların klinik yönetimi ile ilgili yaklaşımlar kardiyorenal etkileşimlerin patofizyolojik temeline dayalı olarak verilmeye çalışılacaktır. **Son Bulgular:** Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kalp yetersizliği bulunan hastalarda hem kardiyovasküler hem de renal sistemleri etkileyen birçok patofizyolojik bozukluklara bağlı olarak kardiyorenal hemodinamik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Makrovasküler esnekliğin kaybolması renal otoregülasyonda bozulma ile birlikte olan mikrovasküler hasara neden olmaktadır. Özellikle renin-angiotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, arjinin vazopressin sistemi, endotelin sistemi ve natriüretik peptid sistemi gibi birçok sistemde meydana gelen yaygın nörohormonal aktivasyon sodyum ve su retansiyonuna ve kardiyak fonksiyonlarda daha fazla bozulmalara neden olan genel bir vazokonstriktif duruma yol açmaktadır. Bu nörohormonal yollar içerisindeki spesifik biyokimyasal hedeflere yönlendirilen farmakolojik tedavilerin kalp yetersizliği semptomları ve klinik sonuçlarda belirgin yararlar sağladığı gösterilmiştir. **Özet:** Kalp yetersizliği hemen tamamı net renal hemodinamik durumu etkilemekte olan anormal kardiyovasküler hemodinamikler, sodyum ve sıvı retansiyonu, ve yaygın nörohormonal aktivasyon ile karakterizedir. Kalp yetersizliği bulunan hastaların yönetiminin optimal koşullarda yapılabilmesi ve kardiyorenal homeostazisin yeniden oluşturulabilmesi için bu patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması gerekliliği söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: Kardiyorenal sendrom, kalp yetersizliği,
renin-angiotensin sistemi, sempatik sinir sistemi

ABSTRACT Purpose of review: The purpose of this review is to describe the hemodynamic alterations in the kidney which occur in heart failure and to understand the cardiovascular and renal mechanisms responsible for these alterations. Implications for the clinical management of heart failure will be delineated on the basis of the pathophysiologic cardiorenal interactions. **Recent findings:** Recent studies have shown that patients with heart failure exhibit abnormal cardiorenal hemodynamics on the basis of numerous pathophysiologic disturbances involving both the cardiovascular and renal systems. Macrovascular stiffening leads to microvascular damage with impairment of renal autoregulation. Diffuse neurohormonal activation occurs of multiple systems, particularly the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system, arginine vasopressin system, endothelin system, and natriuretic peptide system, leading to an overall vasoconstrictive state promoting sodium and water retention and further impairment of cardiac function. Pharmacologic therapy directed at specific biochemical targets within these neurohormonal pathways has shown marked benefits in improving both the symptoms of heart failure and clinical outcomes. **Summary:** Heart failure is characterized by abnormal cardiovascular hemodynamics, sodium and fluid retention, and diffuse neurohormonal activation, all of which affect the net renal hemodynamic state. An understanding of the pathophysiologic mechanisms is necessary to optimally manage patients with heart failure and help restore cardiorenal homeostasis.

Key Words: Cardiorenal syndrome, heart failure,
renin-angiotensin system, sympathetic nervous system

Değişik nedenlerle gelişen kardiyak fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olan kronik kalp yetersizliği, yaklaşık olarak 5 000 000 Amerikalıyı etkileyen bir sendromdur. Sistolik veya diyastolik (veya her ikisi) kardiyak fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler, anormal dolaşım hemodinamikleri, değişik nörohumoral sistemlerin aktivasyonu, volüm yüklenmesine yol açan sodyum ve sıvı retansiyonu ile karakterize klinik kalp yetersizliğine neden olmakta, bu durum da dispne, yorgunluk, yaşam kalitesinde azalma gibi semptomlarla sonuçlanmakta ve artmış morbidite ile mortaliteye sebep olmaktadır. Böbrekler karmaşık bir şekilde sıvı ve elektrolit homeostazisinin sağlanmasında rol aldıklarından, kalp yetersizliğindeki patofizyolojik değişikliklerde sorumluluk alan kompanzatuvar mekanizmaların oluşturulabilmesi açısından da önemli bir yere sahiptirler. Ancak, ilerlemiş kalp yetersizliği durumunda böbrekler uygun kompanzasyon oluşturamayabilmekte ve aktif olan birçok kompanzatuvar mekanizmalar zararlı hale gelebilmektedir. Böyle bir durumda en nihayetinde hem kalp yetersizliği hem de renal disfonksiyonda kötüleşme artmakta ve akut dekompanze kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %20-30'unda tespit edilebilen kardiyorenal sendrom gelişmektedir.^{1**} Kalp yetersizliğinin etkili olarak tedavi edilebilmesi için, selektif olarak bu farklı mekanizmaları hedefleyen yönlendirilmiş farmakolojik terapi kullanılabilir.

■ NORMAL KARDİYORENAL ETKİLEŞİMLER VE HOMEOSTAZİS

Kardiyovasküler ve renal sistemler sıvı ve elektrolit homeostazisinin devamını sağlayabilmek için normal koşullarda senkronize bir şekilde çalışmaktadır. Kardiyak debinin yaklaşık %20'sini böbrekler almaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normal olarak hidrostatik basınç gradiyenti, onkotik basınç gradiyenti ve glomerül bazal membranının permeabilitesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Hidrostatik basınç gradiyenti hem kardiyak debinin tamamı hem de afferent ve efferent arteriollerin vazoaktif durumlarındaki rölatif farklılığa bağlıdır. Onkotik basınç gradiyenti kandaki sölüt konsantrasyonu ve filtre olmuş plazma ile ilgili olan interstisyel alana bağımlı olup, tubülün röla-

tif permeabilitesinde olduğu gibi nefronun farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir.

Otonom sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), arjinin vazopressin (AVP) sistemi, endotelin sistemi ile atriyal ve B-tipi natriüretik peptidin (BNP) bulunduğu natriüretik peptit sistemi gibi birçok nörohormonal mekanizmalar da kardiyorenal homeostazise önemli katkılarda bulunmaktadır. Tüm bu sistemler normalde homeostazisin düzenlenmesi ve devamının sağlanması noktasında, hemodinamik değişikliklere cevap olarak, vücudun farklı bölgelerinde senkronize bir şekilde çalışmaktadır. Bu şekilde de renal hemodinamikler ve GFR'nin korunması sağlanmaktadır.

Hemodinami, onkotik basınçlar ve nörohumoral etkilerdeki sabit değişimlere rağmen, böbrekler, normalde otoregülatuvar mekanizmalar aracılığı ile GFR'nin rölatif internal kontrolünü devam ettirirler. Bu mekanizmalar çoğunlukla distal tubülün maküla densa bölgesi ile afferent ve efferent arteriollerin jukstaglomerüler apparatusa yakın yerleşmiş hücrelerinin oluşturduğu tubuloglomerüler feedback loop'una bağımlıdır. Distal tubüldeki sodyum konsantrasyonu devamlı olarak denetlenir ve herhangi bir değişiklik olması halinde afferent arteriolde vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon gelişerek GFR ve tübüler sodyum konsantrasyonu normal tutulmaya çalışılır.

■ KALP YETERSİZLİĞİNDE KARDİYORENAL ETKİLEŞİMLER

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda sık olarak vasküler sertleşme, yoğun nörohumoral aktivasyon, venöz konjesyon, azalmış kan akımı ve intrinsik renal otoregülasyonun yetersizliği ile karakterize olan belirgin bir kardiyorenal etkileşim değişiklikleri gözlenir. Kalp yetersizliği, ilerlemiş yaşı olan ve eşlik eden hipertansiyonu bulunan bireylerde daha sık görülür. Özellikle de hipertansiyon mevcut ise ilerlemiş yaşı olan hastalarda büyük elastik damarlarda ilerleyici sertleşme söz konusudur. Bu sertleşme elastik "recoil" kaybına neden olur ve bu durum da, elastisitenin korunmuş olması halinde gözlenen düz laminar akım yerine en nihayetinde yüksek pulsatil arteriyel akımın böbreklerin mikrodolaşımında yer alan kapiller yataklara iletilmesine neden olur.^{2*} Mikrodolaşım

içerisindeki pulsatil akım hem vasküler endotel hem de mediada hasara neden olarak tromboz, inflamasyon, hemoraji ve ödem gelişimi ile sonuçlanır.^{2•3} Hasar oluşuktan sonra da renal mikrodolaşımda hem nörohormonal modülatörlere hem de intrinsik otoregülasyona verilen cevapta zayıflama olur.

Bu renal hemodinamik değişikliklerin bileşimi kalp yetersizliğinde vazokonstriksiyon ve sodyum ve sıvı retansiyonunu kolaylaştırıcıyı etkiye sahip olan birçok nörohormonal modülatörlerin yaygın olarak aktive olmasıdır. Sempatik sinir lifleri afferent ve efferent arteriollerini yoğun bir şekilde innerve eder. Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi bu damarlarda vazokonstriksiyonu tetikleyerek renal kan akımı ve GFR'nin azalmasına neden olur. Aterosklerotik vasküler hastalıkta olduğu gibi nitrik oksit üretiminin azalması net vazokonstriksiyonda daha fazla artışa yol açar.

Azalmış perfüzyona cevap olarak (kalp yetersizliğinde olduğu gibi) böbrekler tarafından salınan renin anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür, bu da daha sonra akciğerlerde anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II öncelikli olarak efferent arteriolde vazokonstriksiyona neden olur ve böylelikle de glomerüler hidrostatik basıncı artırır. Düşük düzeylerde, efferent arteriol kan volümünün azalmış olması halinde bu mekanizma GFR'ın korunmasına ve filtrasyon fraksiyonunun arttırılmasına katkıda bulunur. Ancak, daha yüksek düzeylerdeki anjiyotensin II, efferent arteriolde daha anlamlı bir vazokonstriksiyona neden olarak renal kan akımı ve GFR'da düşmeye yol açar. Anjiyotensin II sodyum ve sıvı tutulumuna sebep olan aldosteronun salınımını da uyarır. Bu mekanizmalar akut olarak GFR'ın korunmasına yardımcı olsalar da, bu mekanizmaların kronik ve devamlı aktivasyonu hem kardiyak hem de renal fonksiyonların kötüleşmesine katkıda bulunur.

Arjinin vazopressin salınımı kalp yetersizliğinde sıklıkla orantısız bir şekilde artmıştır. Bu durum zaten volum fazlalığı olan bir durumda, sıvı ve sodyum retansiyonunun daha fazla artmasına neden olur.⁴ Diğer bir potent vazokonstriktör olan endotelin 1 kalp yetersizliğinde vasküler endotel hücrelerden salgınır ve sistemik vazokonstriksiyona ilave katkılar yapar. Kalp yetersizliğinde tüm bu vazokonstriktör-

lerin additif vazokonstriksiyon ve sıvı tutulumunu arttırıcı etkileri vazokonstriksiyonu daha da arttırır ve renal perfüzyonu bozar. Sonuçta gerçekte pozitif (ve zararlı) bir feedback loop oluşumunun yol açtığı ilave nörohormonal aktivasyon meydana gelir.

Kalp yetersizliğinde zararlı olan çoğu nörohormonal aktivasyonun aksine, natriüretik peptit sisteminin aktivasyonu da gerçekleşir ve vazodilatasyon, sodyum ve sıvı atılımı, ve aldosteron supresyonuna neden olur. Kalp yetersizliğindeki artmış kardiyak output basınçları kardiyak miyositlerden atriyal natriüretik peptit (ANP) ve BNP salınımını arttırır. Hem ANP hem de BNP kardiyak miyositlerin yüzeyindeki natriüretik reseptör-A'ya bağlanır. Bu bağlanma sonrası natriürez, sistemik vazodilatasyon, renin ve aldosteron inhibisyonu, ve lusitropic etkilere aracılık eden cGMP'nin yapımı için guanilat siklaz aktive olur.^{5••} Vazodilatasyon, ve sodyum ve sıvı atılımının arttırılması yolu ile natriüretik peptit, erken evre kalp yetersizliğinde sıvı homeostazisinin idame ettirilmesine yardımcı olur.⁶ Daha ileri evredeki kalp yetersizliğinde, devam eden RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile bu yararlı etkilerin önüne geçer, bu da volüm fazlalığı, sodyum ve sıvı retansiyonu, ve vazokonstriksiyonun daha artmasına neden olur.

Kalp yetersizliğinde homeostatik balansın kaybedilmesi, en nihayetinde, kalp ve böbreğin, birbirlerinin disfonksiyonunu kompanze etmesinde yetersizlik olması anlamına gelen kardiyorenal sendromun gelişimine yol açar. Kardiyorenal sendrom gelişiminin habercisi, kalp yetersizliği bulunan bir hastada, doz artırımına rağmen yeterli diürezin sağlanamadığı ve renal fonksiyonların daha da kötüleştiği diüretik direncinin eşlik ettiği ilerleyici renal disfonksiyonunun ortaya çıkmasıdır.^{1••} Hastanede yatmakta olan hastalarda kardiyorenal sendrom gelişimi kalp yetersizliği veya diyabetes mellitus öyküsü, 1.5 mg/dl veya daha yüksek bir serum kreatinin değeri ve sistolik kan basıncının 160 mmHg üzerinde olması halinde ön görülebilir.^{7,8} Kardiyorenal sendrom veya kalp yetersizliği varlığında gelişen herhangi bir renal fonksiyon bozukluğunun önemi kötü prognozun bağımsız bir belirteci olmasından ileri gelmektedir.⁹ Bundan dolayıdır ki, kalp yetersizliği tedavi edilirken renal fonksiyonların korunmasına özenle dikkat edilmelidir.

KLİNİK YÖNETİM İÇİN YAKLAŞIMLAR

Kalp yetersizliğinde renal hemodinamikleri etkileyen mekanizmalar göz önüne alındığında, farmakolojik müdahalede kullanılacak çeşitli potansiyel tedavi hedefleri olduğu görülür (Tablo 1). Sıvı yüklenmesi olan kalp yetersizlikli hastaların tedavisinde diüretikler, özellikle de loop diüretikler, halen tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu ilaçlar Henle çıkan kulpta sodyum geri emilimini bloke etmekte olup, ister oral ister parenteral verilsinler, beklenen bu etkilerini ortaya çıkarabilmeleri için renal tubülere aktif olarak sekrete edilmeleri gerekmektedir.¹⁰ Sekrete edildiklerinden ve pasif olarak filtre olmadıklarından, aynı düzeyde diürez oluşturabilmeleri için, böbrek yetersizliği durumunda daha yüksek dozlarda kullanılma gereklilikleri vardır. Etki sürelerinin kısa olması ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu daha da arttırma eğilimleri olduğundan sık olarak etkinliklerini sınırlandıran postdiüretik sodyum retansiyonuna neden olabilmektedirler. Akut dekompanze kalp yetersizliğinde bu etki sınırlılığı sık dozlar uygulayarak veya devamlı intravenöz infüzyon şeklindeki uygulamalar ile önlenebilmektedir. Belirtilmesi gereken diğer bir nokta da Henle kulpunda sodyum geri emiliminin azaltılması distal tubüle ulaşan sodyum miktarını arttırmakta, bu da distalden sodyum geri emilim artışı ile birlikte olan distal tubül hipertrofini tetik-

leyebilmektedir. Bu işlem de diüretik direnci oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.

Akut dekompanze kalp yetersizliğinde loop diüretikler semptomların iyileşmesinde etkili olmakta ise de, kronik olarak kullanılmalarının morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiğini destekleyen çok az sayıda veri mevcuttur. Nitekim retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler, özellikle de yüksek dozlarda, kronik diüretik kullanımının sağkalımı kötü etkilediği yönünde yoğunlaşmaktadır.¹¹ Bu durum olasılıkla diüretiklere bağlı olarak geliştiği bilinen nörohormonal aktivasyonun arttırılması ile ilişkilidir. Bilindiği üzere bu nörohormonal aktivasyon sodyum ve sıvı tutulumu ve de vazokonstriksiyonu arttırmakta, dolayısı ile de arzu edilen diüretik etki önlenmiş olmaktadır.

Tiyazid diüretikler distal tubülde etki gösterecek sodyum geri emilimini baskılamaktadırlar. Bu ilaçların da etkilerini gösterebilmek için renal tubüller içerisine aktif olarak sekrete edilmeleri gerektiğinden, özellikle de GFR'ın 30 ml/dk'nın altında olduğu renal yetersizlik durumunda monoterapide kullanım alanları oldukça azalmıştır. Ancak, tiyazid diüretikler sodyum geri emiliminde ardışık nefron blokajı yaptıklarından loop diüretiklere bağlı gelişen direnci sınırlandırıcı etkileri vardır ve etkili sodyum diürezini devam ettirirler.

Diüretiklerin sodyum ve sıvı homeostazisi üzerindeki net etkilerini doğrudan etkileyen mekanizma jukstaglomerüler aparatusta adenozin-sensitif bir işlem olan tubuloglomerüler feed-backtir.¹² Diüretiklerin tetiklediği tubuler sodyum konsantrasyonundaki artış GFR'ı azaltmak üzere tubuloglomerüler feedback'te azalma ile sonuçlanır, bu da diüretiklerin net etkilerini sınırlar. Kalp yetersizliğinde tubuloglomerüler feedback'in adenozin A1 reseptör antagonistleri kullanılarak inhibe edilmesinin diüretiklerle oluşturulan etkiyi sınırladığı ve böylelikle de GFR, idrar çıkışı ve renal sodyum atılımını arttırdığı gösterilmiştir.^{13,14} Kalp yetersizliğinde bu mekanizma ve bu mekanizmanın klinik sonuçlar üzerine olan etkileri ile ilgili daha başka çalışmalar devam etmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarının yönetiminde diüretiklerin kullanımı ile ilgili tüm bu zorluklar, bu hastalardaki sıvı fazlalığının yönetiminde mekanik

TABLO 1: Kalp yetersizliğinde renal hemodinamik değişiklikler

Renal hemodinamikleri etkileyen mekanizmalar	Kalp yetersizliğindeki değişiklikler
Hidrostatik basınç gradiyentleri	
Kardiyak debi	Azalmıştır
Renal vazokonstrüksiyon	Artmıştır
Onkotik basınç gradiyentleri	
Solüt konsantrasyonları	Artmıştır
Tübülün rölatif permeabilitesi	Değişme yok
Glomerül bazal membranı permeabilitesi	Değişme yok
Nörohormonal mekanizmalar	
Otonomik sinir sistemi	Artmıştır
RAAS	Artmıştır
Arjinin vazopressin	Artmıştır
Endotelin	Artmıştır
Natriüretik peptitler	Artmıştır

RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

uygulamalar da dahil olmak üzere alternatif stratejilerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Bu bakımdan en dikkate değer gelişme veno-venöz ultrafiltrasyondur. Hipotonik idrar ve daha fazla sodyum ve su tutulumuna neden olacak şekilde volüm açığına neden olan diüretiklerden farklı olarak, ultrafiltrasyon, nörohormonal aktivasyona neden olmadan ve serum elektrolitlerinde değişiklik yapmadan izotonik sıvı uzaklaştırılmasını sağlar.^{15,16} Akut Dekompanze Kalp Yetersizliği için Hastaneye Yatırılmış Hastalarda İntravenöz Diretik Kullanımına Karşın Ultrafiltrasyon (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure—UNLOAD) çalışmasında, intravenöz diüretik kullanılarak yapılan konvansiyonel tedaviye kıyasla sıvı uzaklaştırılmasında ve kilo kaybı sağlanmasında ultrafiltrasyon ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca ultrafiltrasyon ile “kalp yetersizliği için ayrılan kaynakların kullanımını” 90 günden daha az süreli olmuştur.¹⁷ Ancak, ultrafiltrasyonun kalp yetersizliğindeki mortalite üzerine olan etkisi henüz ortaya konulabilmiş değildir.

Volüm fazlalığı bulunan kalp yetersizliği hastaların yönetiminde uğraştırıcı konulardan birisi de interstisyel mesafedeki ödemin mobilizasyonunun yavaş gerçekleşen bir işlem olmasıdır. Dolayısı ile kontrolsüz bir şekilde diüretik kullanımı yüksek doz diüretik kullanımında görülen yüksek mortalite oranına katkıda bulunabilen bir mekanizma olan intravasküler volüm açığına, GFR’da azalmaya ve RAAS’ta daha fazla aktivasyona neden olabilmektedir.

Kronik RAAS aktivasyonunun yaygın ve multiple zararlı etkileri olması, kalp yetersizliği bulunan hastaların tedavisinde RAAS inhibisyonu yapılmasını temel tedavi seçeneği haline getirmiştir. Klinik olarak, ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliğinde yalnızca semptomları düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda morbidite ve mortalitede de iyileşmeye neden oldukları gösterilmiştir.^{11,18} ACE inhibitörleri akciğer ve diğer kapiller yataklarda anjiyotensin I’in anjiyotensin II’ye dönüşümünü bloke etmekte, böylelikle de dolaşımdaki anjiyotensin II miktarı azalmakta ve böbrekteki eferent arterioller üzerine anjiyotensin II’nin vazokonstriktif etkileri köreltilmektedir. Oluşan bu vazodilatasyon glomerül içindeki hidrostatik basınçta azalma ile neticelenmekte, buna da GFR’de

hafif bir azalma eşlik etmektedir. GFR’deki bu azalma genelde %10-20 düzeyinde bir kreatinin artışına neden olmaktadır. GFR’de hafif bir düşmeye neden olmasına rağmen, ACE inhibisyonunun uzun dönemde renal fonksiyonların korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Dolayısı ile de kalp yetersizliği bulunan hastalarda agresif bir şekilde ACE inhibisyonu yapılmalıdır. Buna ek olarak, anjiyotensin II üretimini bloke etmekle, ACE inhibitörleri aldosteron üretimini de azaltmakta, bu da daha az oranda sodyum ve sıvı tutulumu ile sonuçlanmaktadır. ACE inhibitörleri kininaz II’nin etkilerini de antagonize ettiklerinden, hem sistemik hem de lokal olarak bradikinin düzeyleri artmakta, bu da nitrik oksit salınımı ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu durumun da hem böbrek hem de sistemik dolaşımda yararlı etkiler oluşturma olasılığı söz konusudur.

Anjiyotensin II’nin etkilerini bloke etmekte kullanılacak diğer bir alternatif mekanizma ACE inhibitörleri yerine veya onlara ilave olarak anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) verilmesidir. Her iki uygulama stratejisinin kalp yetersizliği bulunan hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir.²⁰ ARBler anjiyotensin tip 1 (AT1) reseptör düzeyinde anjiyotensin II’yi bloke ettiklerinden benzer net etkiler rölatif bir vazodilatasyon ve daha az sodyum ve su geri emilimine neden olan aldosteron üretiminde azalma ile birlikte görülebilecektir.

Her ne kadar hem ACE inhibitörleri hem de ARBler aldosteron üretimini azaltmakta ise de, spesifik aldosteron antagonistleri kullanılarak daha fazla aldosteron inhibisyonu sağlanabilir. Renal tübüllerde sodyum ve su geri emiliminin bloke edilmesine ek olarak, aldosteron antagonistlerinin hem kalp hem de böbrekte fibrozis gelişimini inhibe ettikleri ve bu şekilde renal fonksiyonların korunmasına yardımcı oldukları gösterilmiştir.²¹ İleri evre kalp yetersizliği bulunan hastalarda aldosteron antagonistlerinin mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir.²² Bilinen hiperkalemi oluşturma etkilerinden dolayı, renal disfonksiyon bulunan hastalarda, aldosteron antagonistleri kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

ACE inhibitörleri, ARBler ve aldosteron antagonistleri hali hazırda aktive olmuş RAAS’ı sonraki aşamalarda inhibe etmek üzere işlev yaparken, di-

rekt renin antagonistleri RAAS'ı RAAS zincirinin proksimal bölgesinde inhibe etme yeteneğine sahiptirler. Günümüzde hipertansiyon tedavisi için onay almış bir selektif renin inhibitörü olan aliskiren'in "Kalp Yetersizliği Tedavisinde Aliskiren Gözlemi (the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment-ALOFT)" çalışmasının bir ön raporunda kalp yetersizliği bulunan ve halen ACE inhibitörü veya ARB tedavisi almakta olan hastalardaki plazma BNP ve üriner aldosteron düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir.²³ Ancak, bu çalışma klinik yararlılığı ortaya koyabilecek bir güce sahip değildir.

Kalp yetersizliğinde RAAS aktivasyonu gibi, arjinin vazopressin aktivasyonu da kalp yetersizliği tedavisinde farmakolojik bir hedef olarak yerini korumaktadır. Oral nonpeptid tolaptan kullanılarak nefronun distal tubülünde vazopressin V₂-reseptörlerinin inhibe edilmesi minimal elektrolit kaybının olduğu bir serbest su kaybına (aquaresis) neden olmuştur.⁴ Konjestif Kalp Yetersizliğinde bir Vazopressin Antagonistinin Akut ve Kronik Etkileri (the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure—ACTIV inCHF) çalışmasında, akut dekompanze kalp yetersizliği bulunan hastalarda plaseboya kıyasla tolaptan ile daha fazla kilo kaybı sağlanabilmiştir.²⁴ Kalp Yetersizliği Sonuç Çalışmasında Tolaptan ile Vazopressin Antagonizasyonun Etkinliği (the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolaptan-EVEREST) çalışmasında, kısa süreli semptom iyileşmesinde plaseboya kıyasla tolaptan belirgin olarak daha başarılı bulunmuştur.²⁵ Ancak, uzun dönem mortalite veya kalp yetersizliğine bağlı morbiditede herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir.²⁶

Kalp yetersizliğinde antagonize edilmesi istenen durumlar olan RAAS ve arjinin vazopressin sisteminin blokajından farklı olarak, hali hazırda aktive olmuş natriüretik peptid sisteminin farmakolojik ajanlar kullanılarak aktivitesinin arttırılmaya çalışılması vazodilatasyonu, sodyum ve su atılımı ve aldosteron supresyonunu arttırmakta kullanılabilir. Rekombinan bir BNP olan nesiritide'in natriürez, vazodilatasyon yapıcı etki ve aynı zamanda sempatik sinir sistemi inhibisyonu gibi etkileri ile kardiyak önyükü, ve pulmoner ve sistemik direnci azalttığı gösterilmiştir.²⁷

Akut CHF Yönetiminde Vazodilatasyon (Vasodilatation in the Management of Acute CHF - VMAC) çalışmasında, intravenöz nitrogliserine kıyasla intravenöz nesiritid kullanımı, daha düşük pulmoner kapiller wedge (uç) basıncı ve daha iyi kısa süreli semptom iyileşmesi ile neticelenmiştir.²⁸ Nesiritid kullanımının akut dekompanze kalp yetersizliği hastalarındaki daha uzun süreli etkileri henüz yeni başlatılmış olan ASCENDHF çalışmasında araştırılmaktadır.

Yapısal olarak ANP'ye benzerlik gösteren ve natriüretik reseptör-A'ya bağlanan urodilantin'in dekompanze kalp yetersizliğinde anlamlı bir cGMP artışına ve pulmoner kapiller uç basıncında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.²⁹ Her ne kadar klinik kullanım için henüz mevcut değilse de, kalp yetersizliğindeki etkinliği ile ilgili devam eden çalışma vardır.

Dolaşımdaki natriüretik peptidi arttırmanın diğer bir alternatif mekanizması, nötral endopeptidazi (NEP) inhibe ederek yıkılımını engellemeye çalışmaktır. Yeni bir kavram olmasına rağmen, Olayların Azaltılmasında Enalapril Karşı Omaprilat Randomize Yararlılık Çalışması (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events-OVERTURE) göstermiştir ki kalp yetersizliği hastalarında ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlar anlamında bir NEP inhibitörü olan omaprilatın enalapril karşı herhangi bir üstünlüğü söz konusu değildir.³⁰ Bu stratejide elde edilen etki azlığı ile ilgili tam mekanizma belli olmamakla birlikte, bu durum, NEP'in potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1 gibi diğer hormonların da yıkımında rol almasına bağlı olabilir. Bu yüzden de, her ne kadar NEP inhibisyonu yüksek natriüretik peptid düzeyleri sağlıyor olsa da, bu etki daha yüksek düzeylerde endotelin-1'e bağlı oluşan vazokonstriksiyon ile gölgeleniyor olabilir. Endotelin-1'in direkt olarak antagonize edilmesi çekici bir kavram gibi görünse de, böyle bir yaklaşımın kullanıldığı klinik çalışmalarda herhangi bir klinik etkinlik elde edilememiştir.^{31,32}

SONUÇ

Sıvı ve elektrolit homeostazisi kardiyovasküler, nöroendokrin ve renal sistemlerin senkronize etkileşimleri ile devam ettirilir. Kalp yetersizliğinde, yaygın nörohormonal aktivasyon ile birlikte olan

değişiklikler sodyum ve sıvı tutulumu ve bunu müteakiben oluşan volüm fazlalığı semptomları ile sonuçlanır. Renal kompenzatuvar mekanizmalar bu değişiklikleri önlemek üzere çalışır ve homeostazisi devam ettirirler. Ancak, ileri evre kalp yetersizliğinde bu mekanizmalar yetersiz kalır, ve ilerleyici

renal ve kardiyak disfonksiyon, ve en sonunda da kötü bir gidişatın habercisi olan kardiyorenal sendrom gelişir. Bu mekanizmaların çoğu kardiyorenal homeostazisi yeniden sağlamak ve kalp yetersizliğindeki seyri iyileştirmek için farmakolojik tedavi hedefleri arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

* özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4:134–138.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1–13.
- Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006; 354:1451–1453.
- Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1785–1791.
- Lee CYW, Burnett JC. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12:131–142.
- Stevens TL, Burnett JC, Kinoshita M, et al. A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 1995; 95:1101–1108.
- Boerigter G, Burnett JC. Pathophysiology of the cardiorenal syndrome in acute heart failure. In: O'Connor CM, Stough WG, Gheorghide M, Adams KF, editors. *Managing acute decompensated heart failure*. London: Taylor and Francis; 2005. pp. 113–123.
- Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61–67.
- Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572–580.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:387–395.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
- Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 50-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 2000; 106:289–298.
- Lucas DG, Hendrick JW, Sample JA, et al. Cardiorenal effects of adenosine subtype 1 (A1) receptor inhibition in an experimental model of heart failure. *J Am Coll Surg* 2002; 194:603–609.
- Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105:1348–1353.
- Agostoni PG, Marenzi GC, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96:191–199.
- Guazzi MD, Agostoni P, Peregò B, et al. Apparent paradox of neurohormonal axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994; 72:534–539.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675–683.
- Bu yazıda kalp yetersizliği tedavisinde intravenöz diüretik kullanımına göre ultrafiltrasyonun daha fazla kilo ve sıvı kaybına neden olduğunun bildirildiği UNLOAD çalışması anlatılmaktadır.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor trials. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
- Bakris G, Weir M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2003; 160:68593.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759–766.
- Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:677–688.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–17.
- Cleland AG, Abdellah AT, Khaleva O, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1070–3.
- Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial (ACTIV). *JAMA* 2004; 291:1963–1971.
- Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST clinical status trials. *JAMA* 2007; 297:1332–1343.
- Bu yazı kalp yetersizliğinde plaseboya kıyasla tolvaptanın kısa süreli semptom iyileşmesinde daha yararlı olduğunun bildirildiği EVEREST çalışmasının raporudur.
- Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
- Bu yazı uzun dönem mortalite ve kalp yetersizliğine bağlı morbiditede plaseboya kıyasla tolvaptanın herhangi bir üstünlüğü olmadığını bildirildiği EVEREST çalışmasının raporudur.
- Colluci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:246–253.
- Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531–1540.
- Mitrovic V, Luss H, Nitsche K, et al. Effects of the renal natriuretic peptide urodilantin (ularitide) in patients with decompensated chronic heart failure: A double-blind placebo-controlled, ascending-dose trial. *Am Heart J* 2005; 150:1239e1–1239e8.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920–926.
- Boerigter G, Burnett JC. Endothelin in neurohormonal activation in heart failure. *Coron Artery Dis* 2003; 14:495–500.
- Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS, et al. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:140–147.