



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دور الأسيتازولاميد في قصور القلب مع انكسار المعاوضة وفرط الحجم بالسوائل

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا الفرعية التخصصية في أمراض القلب
والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا
د. محمد سالم أحمد عبد القادر القطيني

بإشراف
الأستاذ الدكتور
محمد أمين الخطيب

العام الدراسي 2025 م-1446 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

محمد سالم القطيني

شكر وتقدير

الحمد لله الذي وفقني وأعانني على إتمام هذه الرسالة، فله الحمد والشكر أولاً وآخرًا
أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى الأستاذ الدكتور أمين الخطيب الذي لم يبخل عليّ
بعلمه وتوجيهاته السديدة، فكان نعم الداعم والموجه في كل مراحل البحث
ولا يفوتني أن أعبر عن بالغ امتناني لعائلتي العزيزة، التي كانت السند الدائم لي،
ووفرت لي الدعم النفسي والمعنوي الذي لا يقدر بثمن
كما أخص بالشكر زملائي وأصدقائي الذين شاركوني هذه الرحلة، وكانوا مصدر
إلهام وتشجيع لا ينضب
وأخيرًا، كل الشكر لكل من مدّ لي يد العون، ولو بكلمة أو نصيحة، فجزاكم الله عني
كل خير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدى
17	الباب الثاني: القسم النظرى
18	الفصل الأول: مقدمة عن قصور القلب
18	1-1- مقدمة وتعريف
20	1-2- الوبائيات
21	1-3- عوامل الخطر
23	1-4- الأمراض والوقيات
24	الفصل الثانى: الفزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحاد
24	1-2- الآلية الفزيولوجية المرضية لقصور القلب الحاد
26	2-2- سوء الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر
27	2-3- احتباس السوائل
29	2-4- إعادة توزيع السوائل
29	2-5- العوامل المطلقة لقصور القلب الحاد
31	2-6- الاحتقان وسوء وظيفة الأعضاء
34	الفصل الثالث: تشخيص وتقويم قصور القلب الحاد
34	1-3- مقدمة
34	2-3- التشخيص الأولى
39	الفصل الرابع: تدبير قصور القلب الحاد
39	1-4- التدبير قبل القبول في المستشفى
40	2-4- التدبير في المستشفى
44	3-4- التدبير على المدى الطويل
48	الفصل الخامس: علاج الاحتقان المعند في قصور القلب الحاد

48	5-1-مقدمة
51	5-2-علاج الاحتقان
56	5-3-مُنبِّطات إنزيم الكريونيك أنهيدرار (الأسيتازولاميد)
59	الباب الثالث: القسم العملي
60	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجرائه
60	1-1-هدف البحث
60	1-2-خلفية البحث وأهميته
62	1-3-مناهج البحث وأدواته
70	الفصل الثاني: نتائج البحث
60	2-1-الخصائص الديموغرافية والسريية والمخبرية القاعدية لمرضى البحث
77	2-2-خصائص قصور القلب لدى مرضى البحث
79	2-3-دراسة فعالية مشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد
87	2-4-دراسة سلامة مشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد
90	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
95	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
95	4-1-الخلاصة
95	4-2-المحددات
96	4-3-التوصيات
97	المراجع
103	الملاحق
105	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
1	مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي البحث	70
2	مقارنة توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث	71
3	مقارنة متوسط العلامات الحيوية بين مجموعتي البحث	71
4	مقارنة متوسط الوزن عند القبول بين مجموعتي البحث	72
5	مقارنة متوسط درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث	72
6	مقارنة توزع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث	73
7	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث	74
8	مقارنة توزع الأمراض المرافقة بين مجموعتي البحث	75
9	مقارنة توزع المرضى وفقاً لتصنيف NYHA بين مجموعتي البحث	76
10	مقارنة توزع السببية الإقفارية بين مجموعتي البحث	77
11	مقارنة متوسط الكسر القذفي البطيني الأيسر (LVEF) بين مجموعتي البحث	78
12	مقارنة توزع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث	78
13	مقارنة تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان في اليوم الرابع بين مجموعتي البحث	79
14	مقارنة التغير في درجة الاحتقان بمرور الوقت بين مجموعتي البحث	80
15	متوسط التغير في درجة الاحتقان من القبول وحتى التخرج	81
16	مقارنة التغير في المصادر البولي خلال 3 أيام من العلاج بين مجموعتي البحث	82
17	مقارنة التغير في الوزن بمرور الوقت بين مجموعتي البحث	83
18	متوسط التغير في الوزن من القبول وحتى التخرج	84
19	مقارنة متوسط مدة المكوث في المستشفى (LOS) بين مجموعتي البحث	85
20	مقارنة حدوث الوفاة أو إعادة القبول في فترة المتابعة بين مجموعتي البحث	86
21	مقارنة الأحداث الكلوية السيئة بين مجموعتي البحث	87
22	مقارنة الاضطرابات الشاردية والاستقلابية بين مجموعتي البحث	88
23	مقارنة هبوط الضغط الشرياني بين مجموعتي البحث	89
24	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	94

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	تمثيل تخطيطي للآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة في قصور القلب الحاد	25
2	خوارزمية العلاج المقترحة لدى مرضى قصور القلب الحاد	41
3	منحنى البقاء وفقاً لوجود الاحتقان وتدهور وظائف الكلية لدى مرضى قصور القلب الحاد الذين تخرجوا من المستشفى	49
4	آليات مقاومة المدرات والعلاجات المقترحة	50
5	العلاقة بين إدرار الصوديوم ومقياس لوغاريتمي لتركيز مدرات العروة	52
6	مخطط يظهر بروتوكول الدراسة	65
7	تقدير درجة الاحتقان وتقويم التخفيف الناجح للاحتقان	67
8	مقارنة توزع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث	73
9	مقارنة توزع المرضى وفقاً لتصنيف NYHA بين مجموعتي البحث	76
10	مقارنة تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان في اليوم الرابع بين مجموعتي البحث	79
11	تمثيل بياني لمسار درجة الاحتقان خلال أيام المعالجة لكلا المجموعتين	81
12	تمثيل بياني لمسار الوزن خلال أيام المعالجة لكلا المجموعتين	84
13	مقارنة حدوث الوفاة أو إعادة القبول في فترة المتابعة بين مجموعتي البحث	86
14	مقارنة هبوط الضغط الشرياني بين مجموعتي البحث	89

قائمة الاختصارات (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitors	مُثَبِّطَاتُ الإنزيم المُحوِّلِ للأنجيوتنسين
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry	السَّجِّلُ الوطنيُّ لقصورِ القلبِ الحادِّ مع انكسارِ المعاوضة
ADHF	acute decompensated heart failure	قصورُ القلبِ الحادُّ مع انكسارِ المعاوضة
ADVOR	Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload	تجربةُ "الأسيتازولاميد في انكسارِ معاوضةِ قصورِ القلبِ مع فرطِ الحجم بالسوائل"
AHF	acute heart failure	قصورُ القلبِ الحادُّ
ARB	angiotensin receptor blockers	حاصراتُ مُسْتَقْبَلِ الأنجيوتنسين
ARNI	angiotensin receptor and neprilysin inhibitors	مُثَبِّطَاتُ مُسْتَقْبَلِ الأنجيوتنسين والنيبريليزين
BNP	B-type natriuretic peptide	الببتيدُ المُدرُّ للصوديوم من النوع B
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي-C
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation	تجربةُ "تقويم استراتيجياتِ تحسينِ الإدرار"
eGFR	estimated glomerular filtration rate	مُعَدَّلُ التَّرشيحِ الكُبيبي المُقدَّر
GBD	Global Burden of Disease	دراسةُ "العبء العالمي للأمراض"
HF	heart failure	قصورُ القلبِ
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	قصورُ القلبِ مع الكسرِ القذفي المحفوظ
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	قصورُ القلبِ مع انخفاضِ الكسرِ القذفي

المحلول الملحي مُفرط التوتر	hypertonic saline solutions	HSS
التصنيف الدولي للأمراض	International Classification of Disease	ICD
مرض القلب الإقفاري	ischemic heart disease	IHD
مدة المكوث في المستشفى	length of stay	LOS
البطين الأيسر	left ventricle	LV
الكسر القذفي للبطين الأيسر	left ventricular ejection fraction	LVEF
مُضاداتُ مُستقبلاتِ القشرانيات المعدنية	mineralocorticoid receptor antagonists	MRA
الببتيد المُدر للصوديوم الأذيني في المنطقة الوسطى	mid-regional pro-atrial natriuretic peptide	MR-proANP
مُضاداتُ الالتهاب غير الستيروئيدية	non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
الببتيد المُدر للصوديوم من النوع B الطرفي الأميني	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	NT-proBNP
جمعية القلب في نيويورك	New York Heart Association	NYHA
البطين الأيمن	right ventricle	RV
مُثبِّطُ الناقل المُشارك الصوديوم-الغلوكوز 2	sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	SGLT2i
تدهور وظائف الكلية	worsening of renal function	WRF

المُلخَص

الخلفية: الاحتقان هو السبب الرئيسي للمرضى لدى مرضى قصور القلب. غالباً ما يكون علاج فرط الحجم بالسوائل أمراً صعباً في الممارسة السريرية اليومية.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وسلامة الأسيتازولاميد، وهو مثبتٌ لأنزيم الكربونيك أنهيدراز ويُقلل من إعادة امتصاص الصوديوم على مستوى الأنبوب القريب، كعلاجٍ مُدرٍّ للبول إضافيٍّ في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (acute decompensated heart failure) (ADHF).

المواد والطرائق: كانت هذه تجربة سريرية عشوائية ثنائية المركز غير مُعمّاة، أجريت في مستشفى المواساة الوطني الجامعيين، دمشق، سوريا خلال الفترة بين شباط 2024 وشباط 2025. اشتملت الدراسة المرضى الذين قُبِلوا في المستشفى بسبب قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة وعلاماتٍ لفرط الحجم بالسوائل. وُرّع المرضى عشوائياً لتلقي إما 500 مغ من الأسيتازولاميد فموياً لمدة 3 أيام بالإضافة إلى فوروسيميد الوريدي أو العلاج القياسي بفوروسيميد الوريدي وحده. كانت نقطة النهاية الأولية هي التخفيف الناجح للاحتقان، والذي عُرّف على أنه غياب علامات فرط الحجم، في غضون 3 أيامٍ بعد التوزيع العشوائي ودون الحاجة إلى تصعيد العلاج المزيل للاحتقان. شملت نقاط النهاية الثانوية مُركباً من الوفاة لأي سببٍ أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب خلال 3 أشهرٍ من المتابعة. كما تمّ تقييم السلامة.

النتائج: تكوّنت الدراسة من 100 مريضٍ مع 50 (50%) في مجموعة الأسيتازولاميد. حدث التخفيف الناجح للاحتقان لدى 76% من المرضى في مجموعة الأسيتازولاميد ولدى 50% في مجموعة الشاهد ($P=0.007$). ارتبط العلاج بالأسيتازولاميد بزيادة الصادر البولي التراكمي وفقدان الوزن، وهي موجودات تتفق مع كفاءة المدرّ الأفضل. ترافق العلاج بالأسيتازولاميد أيضاً بتقصير مدة المكوث في المستشفى ($P=0.0002$). كان معدّل حدوث تدهور وظائف الكلية ونقص بوتاسيوم الدم وانخفاض ضغط الدم والحماض الاستقلابي متشابهاً في المجموعتين. لم يختلف خطر الوفاة الناجمة عن أي سببٍ أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب اختلافاً كبيراً بين مجموعتي التجربة ($P>0.05$).

الاستنتاج: عند إضافته إلى العلاج بمدّرات العروة في مرضى قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة، يحسّن الأسيتازولاميد التخفيف الناجح للاحتقان والاستجابة للمدّرات، ويُقصّر مدة المكوث. لم يختلف ملفّ التّحمّل لدى المرضى الذين يتلقون الأسيتازولاميد اختلافاً كبيراً عن المرضى الذين يتلقون فوروسيميد وحده.

الكلمات المفتاحية: قصور القلب، الاحتقان، مدّرات البول، الأسيتازولاميد، الفعالية، السلامة.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

قصور القلب (heart failure) (HF) هو متلازمة سريرية مزمنة ومتفرقة ناجمة عن شذوذات قلبية بُنيوية أو وظيفية تُظهر إما انخفاضاً في الكسر القذفي البطيني الأيسر أو حفاظاً عليه. يقود سوء الوظيفة القلبية إلى ارتفاع ضغوط امتلاء القلب أثناء الراحة وأثناء الجهد^[1]. يمكن أن يُمثل قصور القلب الحاد (acute heart failure) (AHF) قصوراً قلوباً حديث البدء (de novo)، أو قصوراً قلوباً ناجماً عن انكسار معاوضة حادّ لقصور القلب المزمن ويُعرف بقصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (acute decompensated heart failure) (ADHF) وهو الشكل الأكثر شيوعاً لقصور القلب الحادّ ويشكّل 50-70% من حالات AHF^[2]. في الوقت الحالي، يُمثل قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHF) عبئاً كبيراً من ناحية المراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم^[3]. معدلات الوفيات مرتفعة سواءً داخل المستشفى (4-11%) وبعد عام واحد من التّخريج (20-36%) في مختلف الدراسات^[4].

تُشكّل علامات وأعراض الاحتقان (congestion) (الزّلة التنفسية والوذمة) السّبب الرئيسي وراء سعي مرضى قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHF) إلى الحصول على رعاية عاجلة^[5]. يرتبط الاحتقان بزيادة خطر إعادة الدّخول إلى المُستشفى والوفاة لدى مرضى قصور القلب الحاد. لذلك، فإنّ تخفيف وإزالة الأعراض هو الهدف الأساسي لعلاج قصور القلب الحادّ^[4].

توصي الإرشادات الحالية باستخدام مدرّات العروة الوريدية لتخفيف أعراض فرط الحمل بالسوائل لدى مرضى ADHF^[2]. وعلى الرّغم من استخدام مدرّات العروة بجرعات عالية (تعاادل 2 إلى 2.5 مرّة من جرعة الصيانة الفموية)، فإنّ عدداً من المرضى يخرجون من المستشفى مع وجود علامات سريرية

مُتَبَقَّة لفرط الحجم، وهو مؤشر قوي على النتائج السيئة^[5]. على سبيل المثال، في تجربة "تقويم استراتيجيات تحسين الإدرار" (Diuretic Optimization Strategies Evaluation) (DOSE)، زالت أعراض الاحتقان السريري بعد 72 ساعة من العلاج فقط لدى 15% من المرضى^[6]. فضلاً عن ذلك، في السجل الوطني لقصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) (ADHERE)، تخرَّج ما يقرب من 20% من المرضى من المستشفى مع زيادة في وزن الجسم^[7]. وعلى الرغم من اقتراح العلاج المتسلسل بالمدِّرات كاستراتيجية أكثر فعالية لتخفيف الاحتقان مقارنةً بالعلاج بـمدِّرات العروة وحدها، إلا أنَّ الأدلة الحاسمة فيما يتعلق بأدوية الإدرار الفعالة، وجدول إعطاء الأدوية، وطريقة إعطائها محدودة^{[2] [8] [9]}.

الأسيتازولاميد (Acetazolamide) هو مثبِّط لأنزيم الكربونيك أنهيدراز يُقلِّل من إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب القريبة وقد يُحسِّن من كفاءة الإدرار عند إضافته إلى مدِّرات العروة، وبالتالي يُسهِّل تخفيف الاحتقان، وهو في حدِّ ذاته علامة إنذارية ثابتة في ADHF^[10]. ثبت أنَّ تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب القريبة يُقلِّل من نقطة ضبط حجم البلازما عن طريق تحفيز التَّقيُّم الرَّاجع الأنبوبي الكبيبي، وهو تأثير لم يُلاحظ مع مدِّرات البول الأكثر عملاً في الأنابيب البعيدة^[11]. وأخيراً، يمنع الأسيتازولاميد أيضاً إعادة امتصاص الصوديوم في الأجزاء البعيدة من النيفرون من خلال تثبيط البندين (pendrin) وله خصائص موسَّعة للأوعية الدَّمويَّة الكلويَّة تُحسِّن الجريان الدَّموي الكلوي^[12].

ثانياً: المشكلة البحثية

نادراً ما يُستخدَم الأسيتازولاميد بمفرده في قصور القلب الحادِّ لأنَّه يتمتَّع بقدرة ضعيفة على إدرار البول وإدرار الصوديوم، مع ظهور مقاومة سريعة للمدِّرات في حالة استخدامه لفترات طويلة. ومع ذلك، تُشير النتائج من دراسة رقابية^[13] وتجربة عشوائية مُستقبلية صغيرة^[14] إلى أنَّ إضافة

الأسيتازولاميد (بجرعة 500 مغ وريدياً مرة واحدة يومياً) إلى العلاج بمدرات العروة الوريدية أدت إلى زيادة إطراح الصوديوم في البول، وهو مقياس موضوعي لكفاءة الإدرار لدى مرضى ADHF.

أظهرت تجربة "الأسيتازولاميد في انكسار معاوضة قصور القلب مع فرط الحجم بالسوائل" (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) (ADVOR) أن الاستخدام الأولي للأسيتازولاميد بالمشاركة مع العلاج بالمدرات الوريدية في مرضى قصور القلب الحاد مع فرط الحمل بالسوائل قد أدى إلى زيادة معدل نجاح تخفيف الاحتقان في غضون ثلاثة أيام. وقد انعكس هذا أيضاً في زيادة الصادر البولي التراكمي وزيادة إطراح الصوديوم دون زيادة معدل الأحداث السلبية [15].

خلال مؤتمر الجمعية الأوروبية لأمراض القلب لعام 2023، نُشر تحديث مُركّز لإرشادات عام 2021 لتشخيص وعلاج قصور القلب الحاد والمزمن [2]. لخص فريق العمل نتائج تجربة ADVOR واقترح أن الأسيتازولاميد بالمشاركة مع مدرات العروة قد يكون مفيداً لتحقيق تخفيف ناجح للاحتقان في حالات قصور القلب الحاد [15]. ومع ذلك، على الرغم من أن بيانات الدراسة التداخلية مُشجعة لمشاركة الأسيتازولاميد مع مدرات العروة، إلا أن هناك حاجة إلى مزيد من البيانات الرصدية حول مدى تحمل هذه المشاركة في الممارسة العملية اليومية.

ثالثاً: التساؤلات

هل يُساعدُ الاستخدام الأولي للأسيتازولاميد بالمشاركة مع مدرات العروة الوريدية لدى مرضى ADHF مع فرط الحمل بالسوائل في زيادة معدل نجاح تخفيف الاحتقان؟

ما هي تأثيرات هذه المشاركة التآزرية على النتائج قصيرة الأمد ومتوسطة الأمد؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرئيسيُّ: التَّحَقُّقُ من فعاليةِ الأسيتازولاميد في تخفيفِ الأعراضِ الاحتقانيَّةِ عند مرضى ADHF عند استخدامهِ المتأزَّرِ مع مدرَّاتِ العروَةِ الوريديةِ في غضونِ ثلاثةِ أيَّامٍ من تاريخِ القبولِ في المُستشفى.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

أولاً، دراسةُ تأثيرِ مشاركةِ الأسيتازولاميد مع مدرَّاتِ العروَةِ الوريديةِ على كلِّ ممَّا يلي:

- مدَّةُ المكوثِ في المستشفى (LOS) (length of stay).
- نسبةُ الوفياتِ النَّاجمةِ عن أي سببٍ أو إعادةِ القبولِ في المستشفى خلالَ الأشهرِ الثلاثةِ الأولى بعدَ التَّخريجِ من المستشفى.

ثانياً، دراسةُ أمانِ مشاركةِ الأسيتازولاميد مع مدرَّاتِ العروَةِ الوريديةِ من ناحيةِ حدوثِ اضطرابٍ في وظيفةِ الكليةِ، أو اضطراباتٍ استقلابيةٍ أو شاردةٍ أثناءَ العلاجِ في المستشفى.

خامساً: أهميَّةُ البحث

يمثِّلُ قصورُ القلبِ الحادُّ سبباً رئيسياً لدخولِ المستشفى، وعلى الرُّغم من التَّقدُّمِ المُحرَزِ في العلاجِ، إلا أنَّه لا يزالُ يترافقُ بمعدَّلاتٍ مرتفعةٍ من المراضةِ والوفياتِ. ونتيجةً لهذا، يمثِّلُ قصورُ القلبِ الحادُّ مشكلةً صحيَّةً عامَّةً كبرى، وعبئاً مالياً هائلاً، وتحدياً للأبحاثِ القلبيةِ الوعائيةِ الحاليةِ [16]. يرتبطُ الاحتقانُ لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ بزيادةِ خطرِ إعادةِ الدُّخولِ إلى المُستشفى والوفاة. لذلك، فإنَّ تخفيفَ وإزالةَ الأعراضِ هو الهدفُ الأساسيُّ لعلاجِ قصورِ القلبِ الحادِّ [4]. قد تُسهِّمُ إضافةُ الأسيتازولاميد إلى مدرَّاتِ العروَةِ الوريديةِ عند مرضى ADHF المقبولين في المستشفى في تخفيفِ الأعراضِ الاحتقانيَّةِ في غضونِ ثلاثةِ أيَّامٍ من تاريخِ القبولِ ممَّا يُقلِّلُ من مدَّةِ المكوثِ في المستشفى والعبءِ المادِّي المُترتِّبِ وتقليلِ نسبةِ الوفياتِ وإعادةِ الاستشفاء.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: تجربة سريرية عشوائية مستقبلية غير معماة ثنائية المركز (double-center prospective randomized unblinded clinical trial) في مستشفى الموساة الوطني الجامعيين في دمشق ما بين شهري شباط 2024 وشباط 2025. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتغال:

شملت الدراسة المرضى البالغين من كلا الجنسين المقبولين في المستشفى بتشخيص قصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (ADHF)، وحققوا الشروط التالية:

- العمر ≤ 18 سنة.
- احتقان رئوي مؤكد بالأشعة السينية و/أو وجود علامة سريرية واحدة على الأقل لفرط الحجم بالسوائل (الوذمة أو انصباب الجنب أو الحبن) والتي تتطلب دخول المستشفى.
- مستوى الببتيد المدر للصوديوم من النوع B الطرفي الأميني (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) (NT-proBNP) أكثر من 1000 بيكوغرام/مل أو مستوى الببتيد المدر للصوديوم من النوع B (B-type natriuretic peptide) (BNP) أكثر من 250 بيكوغرام/مل.
- التشخيص السابق لقصور القلب المزمن والعلاج الفموي المسبق بفوروسيميد بجرعة صيانة لا تقل عن 40 مغ أو جرعة مكافئة (1 مغ من بوميتانيد أو 20 مغ من توراسيميد) لمدة شهر واحد على الأقل قبل القبول الحالي [17].
- إمكانية التقدير الدقيق لمعدل إدرار البول اليومي (أي المرضى الذين لديهم قنطرة فولي مثبتة في المثانة، أو المرضى القادرين على جمع البول بشكل موثوق).
- الموافقة على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- استبعاد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- تلقى الأسيتازولاميد كعلاج صيانة أو العلاج بمدّر آخر يعمل على مستوى الأنابيب القريبة بما في ذلك مُثبِّط الناقل المشترك الصوديوم-الغلوكوز 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) (SGLT2i).
- ضغط الدم الانقباضي أقل من 90 مم زئبق.
- معدل الترشيح الكبيبي المقدّر (estimated glomerular filtration rate) (eGFR) أقل من 20 مل/الدقيقة/1.73 م² من مساحة سطح الجسم.
- العلاج بمدرات العروة الوريدية بجرعة تزيد عن 80 مغ من فوروسيميد أثناء دخول المستشفى قبل الاشتمال في الدراسة.
- الوجود الحالي لأيّ ممّا يلي: المتلازمة الإكليلية الحادة، أو الصمّة الرئوية الحادة، أو التهاب عضلة القلب الحاد، أو تسلّخ الأبهري.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقة العمل:

جمعت البيانات في هذه الدراسة بشكل استقبالي (prospective) وكان جميع المرضى (أو ذويهم عند الضرورة) على دراية تامة بالدراسة وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ جمع البيانات السريرية:

قام الباحثون في هذه الدراسة بتوثيق البيانات التالية عند القبول:

- العمر والجنس والأمراض المرافقة.

- السببية الكامنة وراء قصور القلب.
- السوابق الدوائية.
- الوزن.
- معدل نبض القلب، وضغط الدم الشرياني الانقباضي والانبساطي.
- الكسر القذفي البطيني الأيسر (left ventricular ejection fraction) (LVEF).
- مرحلة قصور القلب وفقاً لتصنيف جمعية القلب في نيويورك (New York Heart Association) (NYHA).
- التحاليل المخبرية التالية: الخضاب، صوديوم المصل، بوتاسيوم المصل، كرياتينين المصل، وحساب معدل الترشيح الكبيبي المُقدَّر (eGFR) والتعبير عنه بوحدة مل/الدقيقة/1.73 م².

❖ بروتوكول الدراسة:

في اليوم الأول من القبول، وُزِعَ المرضى عشوائياً لتلقي الأسيتازولاميد عن طريق الفم، مرة واحدة يومياً بجرعة 500 مغ [18]، أو عدم تلقي علاج إضافي (مجموعة الشاهد). أُعطي الأسيتازولاميد فوراً بعد التوزيع العشوائي وخلال اليومين التاليين. عند التوزيع العشوائي، أُوقفت مدرّات العروة الفموية، وتلقى جميع المرضى فيوروسيميد وريدياً بجرعة تبلغ ضعف جرعة الصيانة الفموية، أُعطيت كجرعة واحدة فور التوزيع العشوائي وقُسمت إلى جرعتين (يفصل بينهما 12 ساعة) في كل من اليومين التاليين. أُعطي الأسيتازولاميد في وقت واحد مع الجرعة الأولى من مدرّات العروة كل يوم.

وفقاً لبروتوكول الإدرار، بدأ جمع البول اليومي بعد إفراغ المثانة والذي تزامن مع الجرعة الأولى من مدرّات العروة، واستمرّ حتى صباح اليوم التالي. تمّ توثيق الصادر البولوي اليومي على مدى الأيام الثلاثة التالية.

تمّ حسابُ درجةِ الاحتقانِ (congestion score) في وقتِ الاشتمالِ بالدراسة. وبعدَ ذلكَ يومياً، قامَ الباحثونَ بحسابِ درجةِ الاحتقانِ، على مقياسٍ من 0 إلى 10 على أساسِ مجموعِ الدرجاتِ لكلِّ ممّا يلي: درجةُ الودمةِ (0 إلى 4)، ودرجةُ انصبابِ الجنبِ (0 إلى 3)، ودرجةُ الحبنِ (0 إلى 3)، حيثُ تشيرُ الدرجاتُ الأعلى إلى حالةِ احتقانٍ أسوأ^[15]. حُسِبَتِ درجةُ الاحتقانِ قبلَ إعطاءِ الجرعةِ الصباحيَّةِ من المدراتِ أثناءَ مرحلةِ العلاجِ، وعندَ التَّخريجِ من المستشفى، وبعدَ ثلاثةِ أشهرٍ من المتابعةِ. كذلكَ تمَّ قياسُ وزنِ المريضِ يومياً أثناءَ مرحلةِ العلاجِ، وعندَ التَّخريجِ من المستشفى.

❖ نقاطُ النهاية:

كانت نقطةُ النهايةِ الأولى هي التَّخفيفُ النَّاجحُ للاحتقانِ، والذي يَعْرَفُ على أنَّه غيابُ علاماتِ فرطِ الحجمِ بالسَّوائلِ (أي، زوالُ انصبابِ الجنبِ، وزوالُ الحبنِ، وما لا يزيدُ عن ودمةٍ محيطيَّةٍ ضئيلةٍ)، في غضونِ ثلاثةِ أيَّامٍ بعدَ التَّوزيعِ العشوائيِ دونَ وجودِ استطبَابٍ لتصعيدِ العلاجِ المُزِيلِ للاحتقانِ. كانت نقاطُ النهايةِ الثَّانويَّةُ هي حدوثُ الوفاةِ النَّاجمةِ عن أي سببٍ أو إعادةُ الدُّخولِ إلى المستشفى بسببِ ADHF في غضونِ ثلاثةِ أشهرٍ من المتابعةِ. ومدةُ المكوِّثِ في المستشفى (أي عددُ الأيَّامِ من التَّوزيعِ العشوائيِ حتَّى تاريخِ التَّخريجِ من المستشفى).

❖ الأحداثُ السَّليبيَّةُ:

جُمِعَتِ البياناتُ المتعلِّقةُ بالأحداثِ السَّليبيَّةِ التي أدَّت إلى إيقافِ العلاجِ وفقاً لتقديرِ الطَّبيبِ المُعالِجِ (بما في ذلكَ الحماضُ الاستقلابيُّ الشَّدِيدُ، والأحداثُ الكلويَّةُ، ونقصُ بوتاسيومِ الدَّمِ، وانخفاضُ ضغطِ الدَّمِ) أثناءَ مرحلةِ العلاجِ.

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- دراسة Imiela وزملائه [18]

عنوان الدراسة:

Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Exacerbations of Chronic Heart Failure: a Pilot Study

وهي دراسة تجريبية وحيدة المركز غير مُعمَّاة أجراها Tomasz Imiela وزملاؤه في بولندا ونُشرت عام 2017 في مجلة Clinical Drug Investigation. هدفت الدراسة إلى تحديد التأثير المُدرِّ للأسيتازولاميد في المرضى الذين يعانون من تفاقم قصور القلب المزمن، عند إضافته إلى علاجهم المُدرِّ السابق.

شملت الدراسة 20 مريضاً من المقبولين في المستشفى بسبب تفاقم قصور القلب المزمن، مع كسر قذفي بطيني أيسر $> 50\%$ وعلامات لفرط الحجم بالسوائل، وتلقوا جرعة ثابتة من المدرات على مدى الأيام الأربعة التالية. في اليوم الأول، وُزِعَ المرضى عشوائياً لتلقي الأسيتازولاميد فمويًا، مرة واحدة يوميًا (جرعة معدلة وفقاً لوزن الجسم) أو عدم تلقي العلاج (مجموعة الشاهد) كعلاج مُدرِّ إضافي، في اليومين الثاني والثالث. قُوِّمَ إدرار البول، وإدرار الصوديوم، وتوازن السوائل، والأعراض يوميًا، حتى اليوم الرابع.

في النتائج، بلغ متوسط عمر المرضى 72 ± 11.6 عاماً، وكان 85% منهم ذكوراً. كان كلٌّ من إدرار البول، وإدرار الصوديوم، وتوازن السوائل، والأعراض مستقرًا في الأيام 1-4 في مجموعة الشاهد. لوحظت زيادة في إدرار البول وإدرار الصوديوم وتغيّر أكبر في توازن السوائل بعد تلقي الأسيتازولاميد. في اليوم الرابع، كان هناك فرق مهم إحصائياً في توازن السوائل بين مجموعة الأسيتازولاميد ومجموعة الشاهد (-666 ± 1194 مل مقابل -332 ± 705 مل، $P=0.035$)، وكانت الزلة التنفسية أقل لدى

المرضى الذين تلقوا الأسيتازولاميد سواء في المقياس البصري ($P=0.001$) أو مقياس Likert المكوّن من 5 نقاط (1.444 مقابل 2.222، $P=0.04$).

خلّصت هذه الدّراسة التّجريبية إلى أنّ إضافة الأسيتازولاميد إلى نظام الإدرار القاعدي في المرضى الذين يعانون من تفاقم قصور القلب المزمن قد أدّت إلى إحداث تأثير مُدّر إضافي وتخفيف الزّلة التّفسّية.

2- دراسة Verbrugge وزملائه [14]

عنوان الدّراسة:

Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance

وهي دراسة استقبالية ثنائية المركز أجراها Frederik H. Verbrugge وزملاؤه في بلجيكا ونُشرت عام 2019 في مجلة European Journal of Heart Failure. كان الهدف من الدّراسة هو التّحقّق من تأثيرات الأسيتازولاميد على إدرار الصّوديوم، وتخفيف الاحتقان، ووظائف الكلية، والتّشيط العصبي الهرموني في قصور القلب الحادّ (AHF).

شملت الدّراسة 34 مريضاً مُصاباً بقصور القلب الحادّ مع فرط الحجم بالسّوائل يتلقّون مدرّات العروة. وُرّع المرضى عشوائياً لتلقّي إمّا الأسيتازولاميد 250-500 مغ يومياً بالإضافة إلى بوميتانيد 1-2 مغ مرتين يومياً أو تلقّي جرعة عالية من مدرّات العروة (بوميتانيد مرتين يومياً بجرعة يومية تعادل ضعف جرعة الصيانة الفموية). وكانت نقطة النّهاية الأساسيّة هي إطراح الصّوديوم بعد 24 ساعة.

في النّتائج، كان إطراح الصّوديوم بعد 24 ساعة متماثلاً بين مجموعة الأسيتازولاميد + بوميتانيد ومجموعة بوميتانيد وحده (126±264 ميلي مول مقابل 133±234 ميلي مول، $P=0.515$). كانت

كفاءة مدرّ العروة، والتي عُرِّفَت على أنها إطرأُ الصُّوديوم المُصَحَّحُ لجرعة مدرّ العروة، أعلى في مجموعة الأسيتازولاميد+ بوميتانيد (46 ± 84 ميلي مول/مغ بوميتانيد مقابل 42 ± 52 ميلي مول/مغ بوميتانيد، $P=0.048$). كان لدى نسبة أعلى من المرضى في مجموعة الأسيتازولاميد+ بوميتانيد زيادةً في مستويات كرياتينين المصل بمقدار < 0.3 مغ/دل ($P=0.046$). كان انخفاض NT-proBNP وذروة تنشيط الجهاز العصبي الهرموني في غضون 72 ساعة متشابهين بين مجموعتي العلاج. كان هناك اتجاه غير مهم إحصائياً نحو انخفاض معدل الوفيات لجميع الأسباب أو إعادة القبول بسبب قصور القلب في المجموعة التي تلقت الأسيتازولاميد مع مدرّ العروة مُنخفض الجرعة مقارنةً بالعلاج الأحادي بمدرّ العروة عالي الجرعة ($P=0.098$).

خُصِّصَت الدِّراسةُ إلى أن إضافة الأسيتازولاميد تؤدي إلى زيادة الاستجابة المُدَرَّة للصُّوديوم لمدرّات العروة مقارنةً بزيادة جرعة مدرّات العروة في مرضى قصور القلب الحادّ المُعرَّضين لخطر كبيرٍ لمقاومة المدرّات.

3- دراسة ADVOR التي أجراها Mullens وزملاؤه [15]

عنوان الدِّراسة:

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

وهي تجربة عشوائية مزدوجة التعمية محكمة بالسُّواغ مُتعدِّدة المراكز أجراها Wilfried Mullens وزملاؤه عبر 27 موقع طبيّ في بلجيكا ونُشِرَت عام 2022 في مجلّة The New England Journal of Medicine. هدفت الدِّراسةُ إلى تقويم ما إذا كان الأسيتازولاميد يمكن أن يُحسِّن كفاءة مدرّات العروة، ويُخفِّف الاحتقان بشكلٍ أسرع وأكثر فعاليةً في مرضى ADHF مع فرط الحجم بالسُّوائل.

شملت الدراسة مرضى ADHF مع علامات سريرية لفرط الحجم بالسوائل (أي الوذمة، أو انصباب الجنب، أو الحبن)، ومستوى NT-proBNP < 1000 بيكوغرام/مل أو مستوى BNP < 250 بيكوغرام/مل. تلقى المرضى إما الأسيتازولاميد وريدياً (500 مغ مرة واحدة يومياً) أو سواغاً مضافاً إلى المدرات الوريدية القياسية (بجرعة تعادل ضعف جرعة الصيانة الفموية). كانت النتيجة الأولية هي التخفيف الناجح للاحتقان (عدم وجود أكثر من وذمة ضئيلة، عدم وجود انصباب جنب متبق، وعدم وجود حبن متبق في غضون ثلاثة أيام دون وجود استطباب لتصعيد العلاج المزيل للاحتقان). كانت نقطة النهاية الثانوية الرئيسية هي الوفاة لأي سبب أو إعادة القبول في المستشفى بسبب قصور القلب في غضون ثلاثة أشهر من المتابعة بعد التخرج. كما تم تقييم السلامة.

في النتائج، شملت الدراسة 519 مريضاً بتوزيع عشوائي. تحقق تخفيف الاحتقان بنجاح في 42.2% من المرضى في مجموعة الأسيتازولاميد وفي 30.5% في مجموعة السواغ (نسبة الخطر 1.46). حدثت النتيجة المركبة (الوفاة لأي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب) في 29.7% من المرضى في مجموعة الأسيتازولاميد وفي 27.8% من المرضى في مجموعة السواغ (نسبة الخطر 1.07). ارتبط العلاج بالأسيتازولاميد بزيادة الصادر البولي التراكمي وإدرار الصوديوم، وهي نتائج تتفق مع كفاءة الإدرار الأفضل. كان معدل حدوث تدهور وظائف الكلية، ونقص بوتاسيوم الدم، وانخفاض ضغط الدم، والأحداث السلبية متشابهاً في المجموعتين.

خلصت الدراسة إلى أن إضافة الأسيتازولاميد إلى العلاج بمدرات العروة في مرضى ADHF أدت إلى زيادة معدل نجاح تخفيف الاحتقان.

4- دراسة Martens وزملائه [19]

عنوان الدراسة:

Decongestion with Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction: A Prespecified Analysis from the ADVOR Trial

وهي تحليل لدراسة ADVOR أجراه Pieter Martens وزملاؤه في إسبانيا ونُشر عام 2023 في مجلة Circulation. هدفت الدراسة إلى التحقق فيما إذا كانت التأثيرات المخففة للاحتقان لأسيتازولاميد تختلف عبر طيف الكسر القذفي البطيني الأيسر (LVEF).

شملت دراسة ADVOR 519 مريضاً يعانون من ADHF مع علامات سريرية لفرط الحجم بالسوائل. تلقت المجموعة الأولى أسيتازولاميد وريدي (500 مغ مرة واحدة يومياً) مع مدر عروة وريدي، وتلقت المجموعة الثانية السواغ مع مدر عروة وريدي. قُسم المرضى عشوائياً وفقاً للكسر القذفي البطيني الأيسر (LVEF) ($\geq 40\%$ أو $< 40\%$). كانت نقطة النهاية الأساسية هي التخفيف الناجح للاحتقان، والذي عُرِف على أنه غياب علامات فرط الحجم في غضون ثلاثة أيام من التوزيع العشوائي دون الحاجة إلى تصعيد إلزامي للعلاج المخفف للاحتقان بسبب ضعف الصّادر البولي.

في النتائج، كان لدى 43% من المرضى LVEF $\geq 40\%$. وكان هؤلاء المرضى الذين يعانون من انخفاض الكسر القذفي البطيني الأيسر أصغر سناً، وأكثر ميلاً لأن يكونوا ذكوراً، مع انتشار أعلى لأمراض القلب الإقفارية، ومستويات أعلى من NT-proBNP، ورجفان أذيني أقل، ومعدل ترشيح كبيبي (eGFR) أقل. حسّن الأسيتازولاميد استجابة المُدر التي تمّ قياسها من خلال الإدرار التراكمي الأعلى للبول والصوديوم، وقصّر مدّة المكوث في المستشفى.

لم تتأثر الفائدة العلاجية لأسيتازولاميد سواءً عندما استُخدم LVEF كمتغيّر مستمرّ أو عندما قُسم المرضى إلى فئات وفقاً لـ LVEF: ($\geq 40\%$ أو $< 40\%$)، (قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي، أو قصور القلب مع انخفاض طفيف في الكسر القذفي، أو قصور القلب مع الحفاظ على الكسر القذفي).

خُصِّتِ الدَّراسةُ إلى أنَّ الأسيتازولاميد عندَ إضافتهِ إلى العلاجِ بمدراتِ العروةِ في مرضى ADHF، يعملُ على تحسينِ معدَّلِ التَّخفيفِ النَّاجِحِ للاحتقانِ والاستجابةِ لمدراتِ البولِ، ويُقَصِّرُ مدَّةَ المكوثِ في المستشفى دونَ تأثيرٍ للكسرِ القذفي البطني الأيسر (LVEF) القاعدي.

5- دراسة Mercado وزملائه [20]

عنوان الدَّراسة:

Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study

وهي دراسةٌ رقابيةٌ مستقبليةٌ وحيدةُ المركزِ أجراها Ignacio Sosa Mercado وزملاؤه في فرنسا ونُشِرت عام 2024 في مجلَّة Journal of Clinical Medicine. هدفتِ الدَّراسةُ إلى تقييمِ سلامةِ استخدامِ الأسيتازولاميد كمدِّ للبولِ في قصورِ القلبِ الحادِّ مع انكسارِ المعاوضة (ADHF).

تكوَّنتِ العيَّةُ من جميعِ المرضى المُتعاقبين الذين دخلوا المستشفى بسببِ ADHF خلالِ فترةِ الدَّراسةِ بدونِ معاييرِ استبعادٍ. سُجِّلَتِ الأحداثُ السَّلبيةُ (انخفاضُ ضغطِ الدَّمِ، والحماضُ الاستقلابيُّ الشَّدِيدُ، ونقصُ بوتاسيومِ الدَّمِ الشَّدِيدُ، والأحداثُ الكلويةُ) أثناءَ علاجِ قصورِ القلبِ في المستشفى. تمَّتِ مقارنةُ جميعِ المرضى الذين عولجوا باستخدامِ الأسيتازولاميد (500 مغ وريدياً يومياً لمدَّةِ ثلاثةِ أيَّامٍ) بالإضافةِ إلى فوروسيميد الوريدي (28 مريضاً) مع المرضى الذين عولجوا باستخدامِ فوروسيميد الوريدي وحده (30 مريضاً).

في النَّتائجِ، كان المرضى الذين عولجوا باستخدامِ الأسيتازولاميد مع فوروسيميد أصغرَ سنّاً من أولئك الذين تلقَّوا فوروسيميد وحده (P=0.01) وكان لديهم أمراضُ كلويَّةٌ مزمنةٌ بشكلٍ أقلِّ تواتراً (P=0.02). وفيما يتعلَّقُ بالأحداثِ السَّلبيةِ أثناءَ علاجِ ADHF، لم تكن هناك فروقٌ بينِ مجموعةِ الأسيتازولاميد مع

فوروسيميد ومجموعة فوروسيميد وحده في حدوث انخفاض ضغط الدم (10.7% مقابل 13.3%، $P=0.8$)، أو الأحداث الكلوية (14.3% مقابل 16.7%، $P>0.05$) أو نقص بوتاسيوم الدم الشديد (7.1% مقابل 10%، $P>0.05$). لم تحدث حالات من الحمض الاستقلابي الشديد في أي من المجموعتين.

خُصت الدراسة إلى أنه على الرغم من اختلاف الخصائص السريرية في البداية، مع صغر السن ووظائف الكلية الأفضل لدى المرضى الذين يتلقون الأسيتازولاميد، إلا أن ملف التحمل لم يختلف اختلافاً مهماً عن المرضى الذين يتلقون فوروسيميد وحده.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات

الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول:

■ الفصل الأول، قصور القلب الحاد، التعريف والوبائيات: ويتحدّث عن تعريف قصور القلب

الحاد والفرق بين ADHF وقصور القلب الحاد الحديث (de novo). يشرح الفصل وبائيات

قصور القلب الحاد من حيث الحدوث، وعوامل الخطر، والمرضية والوفيات.

■ الفصل الثاني، الفزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحاد: ويتحدّث عن الآلية الفزيولوجية

المرضية لقصور القلب الحاد والتي تشمل سوء الوظيفة الانقباضية والانقباضية للبطين الأيسر،

واحتباس السوائل، وإعادة توزيع السوائل، والعوامل المطلقة لقصور القلب الحاد، والاحتقان وسوء

وظيفة الأعضاء.

- **الفصل الثالث، تشخيص وتقويم قصور القلب الحاد:** ويتحدث عن أسس التشخيص الأولي للمرض مثل النّظاھر السّريري والأعراض والعلامات السّريريّة الموجّهة نحو قصور القلب الحادّ، والعمل التشخيصي مثل الواسمات الحيويّة القلبيةّ الوعائيّة، وصدى القلب، وتصوير الرّئة بالأموّاج فوق الصّوتيّة.
- **الفصل الرّابع، تدبير قصور القلب الحاد:** يشرح الفصل التّدبير قبل القبول في المستشفى، والتّدبير في المستشفى الذي يشمل العلاج المُزِيل للاحتقان، والعلاج الشّامِل للمرض القلبي المُستبطن والعوامل المُطلقة. كما يتحدّث الفصل عن التّدبير بعد التّخريج من المستشفى.
- **الفصل الخامس: علاج الاحتقان المُعَدّ في قصور القلب الحاد:** يقدّم الفصل لمحة عن الفيزيولوجيا المرضيّة لمقاومة المدرّات. يشرح الفصل الخيارات العلاجيّة للاحتقان وآليّة عملها. يشرح الفصل آليّة عمل الأسيتازولاميد، والأدلة السّريريّة، وملف السّلامة والتّحمّل.
- الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العمليّ للدراسة والخطّ التي اتّبعّت خلال مدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:**
 - **الفصل الأوّل، هدف البحث وطريقته إجرائه:** ويحوي خلفيّة البحث وأهميّته، وهدف البحث، وموادّ وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعيّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيّة المتّبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث).
 - **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائيّة.
 - **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميّة:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ التوصلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالميّة المشابهة.
 - **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات المستقبليّة لإجراء دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من خمسة فصول:

- الفصل الأول: قصور القلب الحاد، التعريف والوبائيات
- الفصل الثاني: الفزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحاد
- الفصل الثالث: تشخيص وتقويم قصور القلب الحاد
- الفصل الرابع: تدبير قصور القلب الحاد
- الفصل الخامس: علاج الاحتقان المعند في قصور القلب الحاد

الفصل الأول: قصور القلب الحاد، التعريف والوبائيات

1-1- مقدمة وتعريف:

قصور القلب (HF) هو متلازمة سريرية مزمنة ومتروكة ناجمة عن شذوذات قلبية بنيوية أو وظيفية تُظهر إما انخفاضاً في الكسر القذفي البطيني الأيسر (LVEF)، في سياق قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي (heart failure with reduced ejection fraction) (HFrEF)، أو حفاظاً على الكسر القذفي البطيني الأيسر، في سياق قصور القلب مع الكسر القذفي المحفوظ (heart failure with preserved ejection fraction) (HFpEF) [1]. يقود سوء الوظيفة القلبية إلى ارتفاع ضغوط امتلاء القلب أثناء الراحة وأثناء الجهد [1].

تتضمن أعراض قصور القلب الزلة التنفسية والتعب، وغالباً ما تكون مصحوبة بعلامات نموذجية، مثل الخراخر الرئوية أو الوذمة المحيطية أو توسع الأوردة الوداجية [1]. ازداد عدد المرضى الذين يعيشون مع قصور القلب زيادة حادة بسبب الانخفاض الكبير في معدل الوفيات قصيرة الأمد لدى المرضى الذين يعانون من عدة حالات قلبية (وخاصة المتلازمات الإكليلية الحادة وأمراض القلب الخلقية) والتحسن الكبير في معدلات البقاء على المدى الطويل لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي (HFrEF) (نتيجة للاستخدام واسع النطاق للأجهزة والعلاجات الفموية الفعالة المعدلة للمرض)، إلى جانب عددٍ من التغيرات الديموغرافية، مثل ارتفاع متوسط العمر المتوقع [21]. في البلدان المتقدمة، أصبح قصور القلب مشكلة صحية عامة كبيرة، تؤثر على 2% من السكان البالغين، وتضاعف عدد حالات الدخول إلى المستشفى المرتبطة بقصور القلب ثلاث مرات منذ تسعينيات القرن العشرين [21].

يُعرف قصور القلب الحاد (AHF) بأنه أعراض وعلامات حديثة أو متفاقمة لقصور القلب وهو السبب الأكثر شيوعاً للدخول غير المخطط له إلى المستشفى لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً [22]. ومن منظور سريري، يُميز بين قصور القلب الجديد (de novo) (حيث تظهر الأعراض لدى المرضى الذين ليس لديهم قصة سابقة لقصور القلب) وقصور القلب مع انكسار المعاوضة الحاد (ADHF) (حيث تسوء الأعراض لدى المرضى المُشخصين مسبقاً بقصور القلب المزمن). لا يوقر هذا التصنيف سوى القليل من المعلومات الإضافية فيما يتعلق بالفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحاد، ولكن له آثار سريرية بشكل أساسي، حيث يتطلب قصور القلب الحاد الجديد (de novo) عملية تشخيصية أكثر شمولاً للتحقيق في الأمراض القلبية الكامنة مقارنة بقصور القلب مع انكسار المعاوضة الحاد (ADHF). ونظراً إلى أن قصور القلب مرض مزمن ومترق، فإن غالبية حالات الاستشفاء ترتبط بـ ADHF وليس بقصور القلب الحاد الجديد (de novo) [23]. يتميز النّظاير السريريّ لقصور القلب الحاد في الغالب بالأعراض والعلامات المتعلقة بالاحتقان الجهازى (أي تراكم السوائل خارج الخلايا، والذي يبدأ بارتفاع ضغوط امتلاء البطينين القبيين) [24]. وعليه، يتكوّن العلاج الأولي لمعظم مرضى قصور القلب الحاد من التهوية غير الغازية ومدرات البول الوريدية، والتي تُعطى بمفردها أو بالاشتراك مع موسعات الأوعية الدموية قصيرة المفعول [25]. تُعاني أقلية فقط من المرضى المُصابين بقصور القلب الحاد من صدمة قلبية، وهي حالة حرجة تتميز بوجود علامات سريرية لنقص التروية في الأنسجة المحيطة، وتبلغ معدلات الوفيات في المستشفى بسبب الصدمة القلبية عشرة أضعاف مقارنة بقصور القلب الحاد بدون صدمة وتتطلب علاجات نوعية [26].

على النقيض من التحسينات الكبيرة في علاج قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي (HFrEF)، لا يزال قصور القلب الحاد مرتبطاً بنتائج سيئة، حيث تصل معدلات إعادة القبول في المستشفى بعد 90 يوماً ومعدلات الوفيات في عام واحد إلى 10-30% [5].

2-1- الوبائيات:

هناك عددٌ من الأسباب التي تجعلُ البيانات العالمية عن قصور القلب الحادّ محدودةً للغاية. يُصنّفُ نظامُ التّصنيفِ الدولي للأمراض (International Classification of Disease) (ICD) قصور القلب الحادّ وقصور القلب المزمن كحالاتٍ وسيطةٍ للوفاة وليست أسباباً أساسيةً. كما لا يُميّزُ التّصنيفُ الدولي للأمراض بين قصور القلب الحادّ الجديد (de novo) وقصور القلب مع انكسار المعاوضة الحادّ (ADHF) كأسبابٍ للدُّخولِ إلى المستشفى. ولا تتوفّرُ بياناتٌ عالميةٌ عن نسبة HFpEF و HFrEF كأسبابٍ مُستَبطَنةٍ لقصور القلب الحادّ [5]. أبلغَ المُتعاونون في دراسةِ العبءِ العالمي للأمراض (Global Burden of Disease) (GBD) عن الوفيات العالمية والإقليمية والوطنية وفقاً للعمر والجنس لـ 282 سبباً للوفاة في 195 دولة خلال الفترة ما بين 1980-2017، بما في ذلك الأمراض القلبية الوعائية مثل أمراض القلب الرثوية وأمراض القلب الإقفارية واعتلال العضلة القلبية، لكنهم لم يسردوا قصور القلب الحادّ [27]. كانَ أحدثُ تقديرٍ أجراه فريقُ GBD في عام 2010 هو 37.7 مليون حالةٍ من قصور القلب في جميع أنحاء العالم، ولكن لم يُبلغ عن البيانات المُتعلّقة بمعدّلِ الحدوث العالمي لقصور القلب الحادّ [28].

البياناتُ المُتعلّقة بالاستشفاء السنوي بسبب قصور القلب مُتاحة فقط في الولايات المُتحدة وأوروبا وتتجاوزُ المليونَ في كلتا المنطقتين [23] [24]. ومن بين حالات الاستشفاء هذه، كانَ أكثرُ من 90% منها بسببِ أعراضٍ وعلاماتٍ تراكم السوائل (ما يُشيرُ إلى قصور القلب الحادّ). بالإضافة إلى ذلك، يتمُّ إعادةُ قبولٍ ما يصلُ إلى واحدٍ من كلِّ أربعةٍ مرضى (24%) في المستشفى في غضون 30 يوماً، وقد تصلُ معدّلاتُ إعادةِ القبول في الأشهر الثلاثة الأولى بعدَ القبول في المستشفى بسببِ قصور القلب الحادّ إلى 30% في الولايات المُتحدة وفي بلدانٍ أخرى [23] ويتمُّ إعادةُ قبولٍ واحدٍ من كلِّ مريضين (50%) في المستشفى في غضون ستّة أشهرٍ [23] [24].

يرتبط تراكم السوائل المتكرر لدى مرضى قصور القلب بشكل موحّد بنتائج أسوأ بغض النظر عن العمر ووظائف الكلية. في دراسات متعددة أجريت على فترة 30 إلى 90 يوماً بعد التّخريج من المستشفى، أُعيدَ قبول 25-30% من مرضى قصور القلب الحادّ في المستشفى خلال هذه الفترة الزمنية [29] [30]. ومع ذلك، أُعيدَ قبول نسبة كبيرة من هؤلاء المرضى لأسباب غير متعلّقة بقصور القلب [31].

تؤدّي الأمراض المرافقة الطبيّة إلى تعجيل إعادة القبول في المستشفى، وعندما تُدبّر تدبيراً سيئاً، فإنّها تُسهم في تفاقم قصور القلب بمرور الوقت [31]. كما تؤدّي العوامل النفسيّة الاجتماعيّة مثل القلق والاكتئاب والضعف الإدراكي والعزلة الاجتماعيّة إلى زيادة خطر إعادة القبول غير المُخطّط لها أو وفاة المرضى بعد قبولهم في المستشفى بسبب قصور القلب الحادّ [32].

لا توجد بيانات وطنية عن انتشار قصور القلب الحادّ أو قصور القلب المزمن في البلدان ذات الدّخل المنخفض والمتوسّط. تستند جميع سجلّات قصور القلب في هذه المناطق إلى سجلّات المستشفيات التي تضمّنت فقط المرضى الذين تمّ قبولهم بسبب قصور القلب الحادّ، دون فصل قصور القلب الجديد (de novo) عن ADHF. وقد تمّ تلخيص البيانات من بعض السجلّات الرئيسيّة مؤخراً [33] ولكنها تُركّز على المُسبّبات، وعوامل الخطر، والملاحج الاجتماعيّة الديموغرافيّة، ومعدّل الوفيات.

أفادت دراسة INTER-CHF، وهي واحدة من أكبر السجلّات، عن 5823 مريضاً مُصاباً بقصور القلب من 108 مركزاً في ستّ مناطق جغرافيّة [34]. كان معدّل الوفيات الإجماليّ في عام واحد 16.5%، مع أعلى معدّل وفيات في إفريقيا (34%) والهند (23%)، ومعدّل متوسط للوفيات في جنوب شرق آسيا (15%)، وكان أدنى معدّل وفيات في الصين (7%) وأمريكا الجنوبيّة (9%) والشرق الأوسط (9%) [34].

3-1- عوامل الخطر:

وجَدت مراجعة منهجيّة لعوامل الخطر لقصور القلب أنّ مرض القلب الإقفاريّ (ischemic heart disease) (IHD) كان المُساهم الأساسيّ الرئيسيّ في حالات قبول قصور القلب الحادّ في أكثر من

50% من المرضى في المناطق ذات الدّخل المرتفع، وكذلك في مناطق أوروبا الشرقيّة والوسطى [35]. وفي المناطق ذات الدّخل المرتفع في آسيا والمُحيط الهادي وأمريكا اللاتينيّة، ساهم مرض القلب الإقفاري في 30-40% من حالات القبول [35]، بينما ساهم في إفريقيا جنوب الصحراء الكبرى بنسبة أقل من 10% [36]. وكان ارتفاع التّوتّر الشرياني مساهماً ثابتاً في قصور القلب على مستوى العالم (17%) [35].

من بين عوامل الخطر الأخرى الشائعة المُبلّغ عنها، كان مرض القلب الرّثوي (rheumatic heart disease) منتشرًا خاصّةً في شرق آسيا (34%) وإفريقيا جنوب الصحراء الكبرى (14%) [35]. كانت المجموعة غير المتجانسة من اعتلالات عضلة القلب (والتي يمكن أن تشمل الاعتلالات العائليّة، وفي الفترة المُحيطة بالولادة، والحميّة، والمناعيّة الدّائيّة، والتّالية لالتهاب عضلة القلب، واعتلال عضلة القلب مجهول السبب) منتشرة خاصّةً في أفريقيا (25.7%)، مع كون اعتلال عضلة القلب المرتبط بمرض Chagas سبباً نوعياً في أمريكا اللاتينيّة [35].

في المناطق ذات الدّخل المرتفع، يكون متوسطُ عمرُ مرضى قصور القلب الحادّ عادةً أكبر من 75 عاماً عند التّظاهر، بينما في مناطق أخرى، مثل أمريكا اللاتينيّة وإفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، يكون متوسطُ عمرُ مرضى قصور القلب الحادّ أقلّ بما يصل إلى عقدين من الزّمن [34]. قد يكون هذا الاختلاف بسبب سوء تدبير ارتفاع ضغط الدّم، والمرض القلبي الإقفاري، والتّشخيص المتأخّر للمرض القلبي الرّثوي والتي تودّي إلى ظهور قصور القلب الحادّ في الفئات العمريّة الأصغر. إضافةً إلى ذلك، هناك اختلافات بين المناطق في التّوزع المتعلّق بالجنس، على سبيل المثال، يؤثّر المرض القلبي الرّثوي عادةً على النّساء أكثر من الرّجال، واعتلال عضلة القلب بعد الولادة شائع خاصّةً في أفريقيا [34].

4-1- المراضة والوفيات:

على مستوى العالم، يبلغ معدّل الوفيات داخل المستشفى بسبب قصور القلب الحادّ ما يقرب من 4%، ويرتفع إلى قرابة 10% في غضون 60 إلى 90 يوماً بعد التّخريج من المستشفى، ويزداد إلى 25-30% بعد عامٍ واحدٍ [29] [37]. أظهرت دراسة INTER-CHF اختلافاتٍ عالميّةٍ مذهلةً في معدّل الوفيات المرتبطة بقصور القلب، مع أعلى معدّل وفياتٍ إجماليّةٍ ومعدّل وفياتٍ مرتبطةٍ بقصور القلب في غضون عامٍ واحدٍ في البلدان ذات السكّان الأصغر سنّاً، مثل الهند والدّول الأفريقيّة [34]. ومع ذلك، لم يكن هناك تحليلٌ لـ HFpEF مقابل HFrEF باعتباره الحالة المستبطنّة في مجموعة قصور القلب.

حلّلت البيانات من سجّل دراسة THESUS-HF (وهي دراسةٌ مُستقبليةٌ لقصور القلب الحادّ في تسع دولٍ جنوب الصّحراء الكبرى) لتحديد العوامل التنبؤيّة بإعادة القبول والنّتائج (بما في ذلك الوفاة) بعد حدوث قصور القلب الحادّ [37]. وعلى غرار النّتائج في البلدان ذات الدّخل المرتفع، تضمّنت العوامل التنبؤيّة بمعدّلات الوفيات خلال 180 يوماً الخباثة، وأمراض الرئة الشديدة، وقصّة التدخين، وارتفاع أو انخفاض ضغط الدّم الانقباضي ومعدّل ضربات القلب عن مجالها الفزيولوجي، وأعراض وعلامات الاحتقان (مثل الزلّة التنفسية الاضطجاعية، والوذمة المحيطيّة، والخراج) عند القبول، وسوء وظيفة الكلية، وفقر الدّم، والإيجابية لفيروس نقص المناعة البشريّة [37].

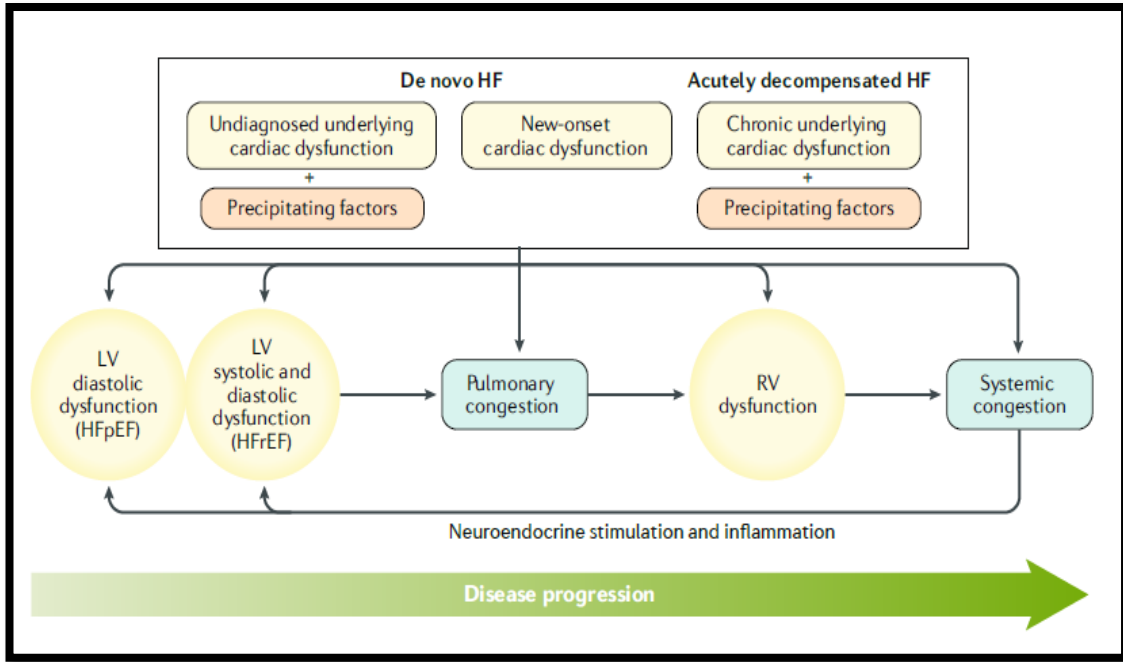
الفصل الثاني: الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحادّ

1-2- الآلية الفيزيولوجية المرضية لقصور القلب الحادّ:

يُعدُّ وجودُ حالةٍ قلبيةٍ بنيويةٍ أو وظيفيةٍ مُستبطنَةٍ شرطاً أساسياً لقصورِ القلبِ الحادِّ وتشملُ عدداً من الأمراضِ القلبيةِ الحادةِ (مثلَ احتشاءِ العضلةِ القلبيةِ) أو المزمنةِ (مثلَ اعتلالِ العضلةِ القلبيةِ التوسُّعي والمرضِ القلبي الإقفاري). يقودُ المرضُ القلبيُّ المُستبطنُ إلى تنشيطِ عددٍ من المساراتِ الفيزيولوجيةِ المرضيةِ (والتي تكونُ استجاباتٍ تكيفيةٍ في البداية، وتُصبحُ غيرَ تكيفيةٍ مع مرورِ الوقتِ) التي تعاكسُ التأثيراتِ السلبيةَ لقصورِ القلبِ على توصيلِ الأكسجينِ إلى الأنسجةِ المحيطةِ، ولكنَّ مثلَ هذهِ المساراتِ يمكنُ أن تُسبِّبَ في نهايةِ المطافِ احتقاناً جهازياً وإعادةَ نمذجةٍ (remodeling) بُطينيةٍ وسوءَ وظيفةٍ في الأعضاء [38].

فضلاً عن ذلك، يمكنُ لبعضِ الأمراضِ الحادةِ أن تعملَ كعواملٍ مُطلقةٍ وتحرضَ قصورَ القلبِ الحادَّ إمّا عن طريقِ الإضعافِ المباشرِ للوظيفةِ القلبيةِ الانبساطيةِ و/أو الانقباضيةِ أو عن طريقِ تعزيزِ الاحتقانِ الجهازِي [38]. الاحتقانُ الجهازِيُّ له تأثيرٌ كبيرٌ على التّظاهر السريري في غالبيةِ المرضى الذين يعانون من قصورِ القلبِ الحادِّ وهو عاملٌ مهمٌ في تحديدِ سوءِ وظيفةِ الأعضاء المتعددةِ الذي يحدثُ في قصورِ القلبِ الحادِّ (الشكل 1) [5].

الفيزيولوجيا المرضيةُ لقصورِ القلبِ الحادِّ غيرُ متجانسةٍ، حيثُ أنَّها تتأثّرُ تأثراً كبيراً بطبيعةِ المرضِ القلبي المُستبطنِ. لذا، ربّما لا يكونُ من المُستغربِ أن تختلفَ الاستجاباتُ للعلاجِ حيثُ يستجيبُ مرضى مختلفونَ بشكلٍ أفضلَ لاستراتيجياتٍ علاجيةٍ مختلفةٍ تعتمدُ على الفيزيولوجيا المرضيةِ المُستبطنة [5].



الشكل (1): تمثيلٌ تخطيطيٌّ للآليات الفيزيولوجية المرضية المحتملة في قصور القلب الحادّ [5]. يَنبُتُ قصور القلب (HF) الحادّ عن مزيجٍ من سوءٍ وظيفيٍّ قلبيٍّ مستتبطنٍ مُشخَّصٍ حديثاً وعواملٍ مُطلَقةٍ أو عن بدايةٍ سوءٍ وظيفيٍّ قلبيٍّ جديدٍ (قصور القلب الحادّ de novo) أو مزيجٍ من سوءٍ وظيفيٍّ قلبيٍّ مزمنٍ وعاملٍ أو أكثرٍ من العوامل المُحرِّضة (قصور القلب مع انكسار المعاوضة الحادّ، أي عدمُ معاوضةٍ قصور القلب المزمن). قد تؤثرُ العواملُ المُطلَقةُ تأثيراً مباشراً على وظيفة البطين الأيسر (left ventricle (LV) أو البطين الأيمن (right ventricle (RV) (مثل إقفار عضلة القلب واضطرابات النظم) أو قد تسهمُ في تطوُّر الاحتقان (مثل الخمج، وارتفاع التوتر الشرياني، وعدم الامتثال لتوصيات العلاج). يؤدي سوءُ وظيفة البطين الأيسر (سوء الوظيفة الانبساطية في HFpEF أو سوء الوظيفة الانبساطية والانقباضية في HFrEF) إلى احتقان رئوي، ممَّا يُسهمُ بدوره في سوء وظيفة البطين الأيمن والاحتقان الجهازِي. يؤثرُ الاحتقانُ الجهازِي، والتَنشيطُ العصبيُّ الهرموني، والالتهابُ سلباً على الوظيفة البطينية ويسهمُ إسهاماً أكبر في استمرار الاحتقان [5]

2-2- سوء الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر:

يمكن أن يؤدي التغير الحاد في وظيفة القلب، وخاصة تدهور الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر والذي يقود بدوره إلى زيادة ضغط امتلاء البطين الأيسر والاحتقان الرئوي، إلى حدوث قصور القلب الحاد [39]، ومن الأمثلة على هذه التغيرات المفاجئة هو الإقفار القلبي الحاد. هناك عدد من الآليات المرضية التي تكمن وراء الارتباط بين الإقفار، وسوء الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر والاحتقان الرئوي. يعتمد انقباض البطين الأيسر اعتماداً كبيراً على توليد الطاقة التأكسدية، وبالتالي فإن الإقفار يُعرض ضعفاً في الانقباض، ما يقود إلى زيادة حجم البطين الأيسر في نهاية الانبساط وضغط الامتلاء. يحدث امتلاء البطين الأيسر عادةً في مرحلتين، مرحلة سريعة مبكرة تعتمد على الاسترخاء السريع لعضلة القلب ومرحلة لاحقة تعتمد على انقباض الأذينة اليسرى ومدرج الضغط من الأذينة إلى البطين، والذي يتأثر بدوره بالخصائص الفيزيائية للبطين الأيسر (على سبيل المثال، الصلابة). كما أن استرخاء العضلة القلبية هو حدثية نشطة تتطلب طاقة وتتضمن إزالة الكالسيوم السيتوبلازمي، وذلك غالباً عن طريق إعادة الامتصاص إلى الشبكة الساركوبلازمية بواسطة مضخة Ca^{2+} ATPase في الشبكة الساركوبلازمية وجزئياً عن طريق الإخراج (extrusion) عبر الغشاء البلازمي للخلايا العضلية القلبية. تتأثر خصائص نهاية الانبساط للبطين الأيسر بحجم البطين الأيسر المتبقي بنهاية الانبساط، والتغيرات البنيوية (مثل التليف) وأيضاً بالاسترخاء المتأخر للغاية. يؤدي انخفاض إنتاج ATP التأكسدي في الخلايا العضلية القلبية مع بدء الإقفار الحاد الشديد إلى إضعاف سريع لاسترخاء عضلة القلب، مما يؤثر على الامتلاء الباكر للبطين الأيسر وزيادة في ضغط الامتلاء [5].

إن وجود أي حالات مترامنة يكون فيها الاسترخاء ضعيفاً بالفعل أو صلابة البطين الأيسر بنهاية الانبساط مزداة سيرفع من احتمالية حدوث قصور القلب الحاد (AHF). تشمل الحالات التي قد تزداد فيها صلابة البطين الأيسر بنهاية الانبساط (أي الحالات التي تزيد من خطر AHF المعرض بالإقفار) سوء الوظيفة الانقباضية المزمن للبطين الأيسر مع زيادة حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط والتليف

و/أو الضخامة البنيوية، وكلاهما قد ينتج عن الداء السكري، وارتفاع ضغط الدم المزمن، وأمراض الكلية المزمنة، والتضييق الأبهرى المزمن، والشَّيخوخة [40]. قد يتأثر امتلاء البطين الأيسر أيضاً بالتطور المفاجئ للرجفان الأذيني المترافق بفقدان انقباض الأذينة، والذي قد يزيد بشكل كبير من ضغوط الامتلاء عندما يكون هناك سوء وظيفة انبساطية موجود مسبقاً. على سبيل المثال، يُعدُّ تضييق الصمام التاجي الشَّدِيد (وهو مظهر شائع من مظاهر أمراض القلب الرثوية) نوعاً من سوء الوظيفة الانبساطية بسبب خلل الصمام وليس مرضاً بنيوياً في البطين الأيسر، ويمكنه أيضاً أن يحرض الرجفان الأذيني، وبالتالي زيادة خطر حدوث قصور القلب الحاد [5].

3-2- احتباس السوائل:

في قصور القلب، يمكن أن تؤدي الزيادة في حجم السائل خارج الخلوي (يُشار إليها باحتباس السوائل أو تراكم السوائل) و/أو التغير في مطاوعة السرير الوريدي (الذي يؤدي إلى إعادة توزيع السوائل دون زيادة الحجم الإجمالي) إلى ارتفاع ضغوط الامتلاء. في الواقع، في غالبية المرضى، يحدث قصور القلب الحاد دون تغيرات حادة في الوظيفة القلبية ولكنه يحدث بسبب احتباس السوائل و/أو إعادة توزيعها، ما يقود إلى احتقان جهازى، وخاصة في ظل وجود سوء وظيفة انبساطية مستتبطن [5].

تُخزن غالبية الصوديوم المحتفظ به في الحيز خارج الخلوي، والذي يتكوّن من كل من الحيز داخل الوعائي والخلال. في الأفراد الأصحاء، لا تترافق زيادة إجمالي صوديوم الجسم عادةً بتشكيل وذمة، حيث يمكن تخزين كمية كبيرة من الصوديوم بواسطة شبكات الغليكوزأمينوغليكان الخلالية دون احتباس ماء معاوض [47]. فضلاً عن ذلك، تُظهر شبكات الغليكوزأمينوغليكان الخلالية مطاوعة منخفضة، مما يمنع تراكم السوائل في الخلال [41]. في مرضى قصور القلب، عندما يستمر تراكم الصوديوم، قد تصبح شبكات الغليكوزأمينوغليكان غير وظيفية، ما يؤدي إلى انخفاض سعة التخزين المؤقت، وزيادة المطاوعة الخلالية وتشكيل الوذمة حتى في وجود ضغوط سكونية مرتفعة قليلاً [41].

يُعزى احتباس السوائل غالباً إلى زيادة التثبيط العصبي الهرموني (أي تثبيط نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون ونظام الفازوبريسين) مما يؤدي إلى احتباس الملح والماء في الكلية، على الرغم من أنه يمكن أن يكون أيضاً علاجياً المنشأ (على سبيل المثال، ناتجاً عن إعطاء كميات كبيرة بشكل غير مناسب من السوائل الوريدية). يُنشّط المسار العصبي الهرموني بالفعل فوق مستوى الأساس الفيزيولوجي في وقت مبكر أثناء تطوّر المرض لدى مرضى قصور القلب المزمن (حتى قبل ظهور الأعراض) أو أمراض الكلية، وبالتالي فإن هؤلاء المرضى معرضون بشكل خاص لتراكم السوائل [5].

في قصور القلب، تؤدي التغيرات في كل من أجزاء النيفرون الدائنية والقاصية إلى زيادة شدة الكلية للصوديوم [10]، الذي يزداد بالفعل حتى قبل ظهور الأعراض السريرية لقصور القلب [5]. في عدد من الدراسات، ارتبط ارتفاع الضغط الوريدي المركزي بتدهور وظائف الكلية (worsening of renal function) (WRF)، ما يقود غالباً إلى انخفاض إضافي في إدرار الصوديوم [5]. ومع ذلك، يجب تفسير التغيرات في وظائف الكلية في قصور القلب الحاد ضمن السياق السريري المحدد، حيث يساعد هذا النهج في تقييم المخاطر بشكل صحيح وتحديد استراتيجيات العلاج الإضافية. في الواقع، من الممكن أن التغيرات في مشعرات وظائف الكلية التي تحدث أثناء قصور القلب الحاد والتي من شأنها أن تشير عادةً إلى WRF ألا تتوافق مع WRF "الحقيقي"، عندما تكون مصحوبة بإدرار البول المستمر الإيجابي المتزامن وتحسن حالة قصور القلب. حالياً، يعد سوء تفسير WRF في سياق قصور القلب الحاد أحد الأسباب الرئيسية لعدم تحقيق إزالة الاحتقان في قصور القلب الحاد. من أجل التمييز بين WRF "الحقيقي" و WRF "الزائف" أثناء قصور القلب الحاد، يجب أن يتضمن تقييم الكلية تقيماً ليس فقط للتغيرات في وظائف الكبيبات (التي تشير إلى تطوّر WRF)، ولكن أيضاً للاستجابة الأنبوبية للعلاج بالمددرات (الاستجابة للمدر و/أو كفاءة الإدرار)، أي القدرة على التخلص من الاحتقان المتبقي والعلاج المعطى [5].

4-2- إعادة توزيع السوائل:

يمكن أن يحدث التحفيز الودي تقبضاً وعائياً مؤقتاً ما يؤدي إلى نزوح مفاجئ للحجم من الجهاز الوريدي الحشوي والمحيطي إلى الدوران الدموي الرئوي، دون احتباس السوائل الخارجي-أي إعادة توزيع السوائل [42]. بشكل طبيعي، تحتوي الأوردة الكبيرة على ربع حجم الدم الإجمالي وتثبت الحمل القلبي للقلب، وتخفف من احتباس السوائل. يشير الحمل القلبي (preload) إلى درجة تمدد الخلايا العضلية القلبية في نهاية الانبساط ويرتبط بحجم وضغط نهاية الانبساط. وعلى النقيض من ذلك، يشير الحمل البعدي (afterload) إلى الضغط الذي يجب على القلب التغلب عليه لإخراج الدم أثناء الانقباض البطيني ويرتبط بالضغط الشرياني الانقباضي. قد يؤدي عدم التوافق في علاقة الاقتران البطينية-العائية مع زيادة الحمل البعدي وانخفاض السعة الوريدية (ما يؤدي إلى زيادة الحمل القلبي وحجم نهاية الانبساط) إلى زيادة عبء العمل القلبي بشكل مفرط وتفاقم الاحتقان الرئوي والجهازي [43]. أخيراً، قد تؤدي العوامل الميكانيكية الحادة أيضاً إلى زيادة الحمل القلبي للبطين وتسبب قصور القلب الحاد، على سبيل المثال، حدوث قصور مفاجئ في الصمام التاجي بسبب تمزق أوتار العضلات الحليمية أو التطور المفاجئ لعييب الحاجز البطيني [5].

يؤدي تراكم السوائل وإعادة توزيع السوائل إلى احتقان جهاز في قصور القلب الحاد، ولكن مساهماتهما النسبية ربما تختلف وفقاً لسيناريوهات سريرية مختلفة، ويجب تصميم العلاج المزيل للاحتقان وفقاً لذلك [5].

5-2- العوامل المطلقة لقصور القلب الحاد:

قد يبدأ الاحتقان الجهازى الذي يسبق قصور القلب الحاد ويزداد على مدار ساعات وحتى أيام، ويمكن أن يتحرض بعدة عوامل، إما بشكل مباشر من خلال تحفيز الآليات الفيزيولوجية المرضية التي

تؤدي إلى تراكم السوائل أو إعادة توزيعها أو بشكل غير مباشر من خلال تدهور الوظيفة القلبية الانبساطية أو الانقباضية. يُعد فهم الفيزيولوجيا المرضية لتطور قصور القلب الحاد أمراً مهماً لتوفير العلاج المناسب. وعلى الرغم من أنه قد تلاحظ زيادة تدريجية في وزن الجسم والضغوط الرئوية لدى عدد من المرضى في وقت مبكر يصل إلى عدة أيام قبل دخول المستشفى، إلا أن قصور القلب الحاد يترافق لدى نسبة كبيرة من المرضى بزيادة طفيفة في وزن الجسم [5]. حقق عدد من الدراسات بما في ذلك دراسة OPTIMIZE-HF في أمريكا الشمالية ودراسة GREAT في أوروبا وآسيا، في وجود عوامل مطلقة لدى مرضى قصور القلب الحاد [44] [45]. كانت المتلازمات الإكليلية الحادة، واضطرابات النظم (وخاصة الرجفان الأذيني)، والأخماج (وخاصة أخماج الطرق الهوائية)، وارتفاع الضغط غير المضبوط، وعدم الامتثال للتوصيات الغذائية ووصفات الأدوية هي أكثر العوامل المطلقة شيوعاً [44] [45]. ومن الجدير بالذكر أنه في نسبة كبيرة من المرضى (40-50%)، لم تُحدد أي عوامل مطلقة، في حين كان هناك مزيج من العوامل المتعددة في 5-20% من المرضى [44] [45].

يُوفر تحديد العوامل المطلقة معلومات إنذارية، كما أبرز عدد من الدراسات التي أظهرت وجود ارتباط بين العوامل المطلقة ومعدلات الوفيات وإعادة القبول. يترافق قصور القلب الحاد المحرض بالمتلازمات الإكليلية الحادة أو بالأخماج بمعدل وفيات أعلى على المدى القصير مقارنة بقصور القلب الحاد المحرض بالرجفان الأذيني أو بارتفاع الضغط غير المضبوط [44] [45]. ومن الجدير بالذكر أنه على الرغم من أن مرضى قصور القلب الحاد المحرض بالمتلازمات الإكليلية الحادة والأخماج لديهم إنذار غير مفضلٍ مماثل، فإن خطر الوفاة يتغير مع الوقت بشكلٍ مختلفٍ في مجموعتي المرضى: فهو أعلى خلال الأيام الأولى بعد القبول في المجموعة الأولى ويبلغ ذروته بعد حوالي ثلاثة أسابيع من القبول في المجموعة الثانية [5]. وأخيراً، والأهم من ذلك، أن تحديد العوامل المطلقة يُمكن من تقديم علاجات نوعية موجهة نحو الأسباب الكامنة وراء قصور القلب الحاد، بالإضافة إلى العلاج المُزيل للاحتقان [5].

6-2- الاحتقان وسوء وظيفة الأعضاء:

في القلب، تؤدي ضغوط الامتلاء البطيني المرتفعة إلى زيادة تؤثر جدار البطين، وتمدد عضلة القلب وإعادة نمذجتها، ما يسهم في تدهور تدريجي في القلوصية القلبية، والقصور الصمائي، والاحتقان الجهازى. واستجابة لتوتر الجدار المتزايد، تطلق الببتيدات المدرة للصوديوم (التي تحفز إدرار البول والتوسع الوعائي) في الدوران الدموي فزيولوجياً من قبل الخلايا العضلية القلبية الأذينية والبطينية كآلية معاوضة، وغالباً ما يمكن اكتشاف التروبونين القلبي عالي الحساسية في نسبة كبيرة من مرضى قصور القلب الحاد، ما يشير إلى نخر أو أذية قلبية غير إقفارية [46]. سيزيد ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى وقصور الصمام التاجي من الضغط السكوني في الشعيرات الدموية الرئوية، وبالتالي زيادة معدل ترشيح السوائل من الشعيرات الدموية إلى النسيج الخلالي الرئوي، ما يسبب تصلب الرئة والزلة التنفسية. في المرحلة المبكرة من احتقان الرئة، يمكن للجهاز اللمفاوي أن يتعامل مع الحجم الكبير من السائل الخلالي، ولكن في النهاية، يتم تجاوز سعة التصريف. وبالتالي، ينتقل السائل إلى جوف الجنب ويسبب انصباب الجنب وإلى داخل الأسناخ مسبباً وذمة رئوية [46].

الاحتقان الجهازى هو سمة أساسية لدى معظم المرضى المصابين بقصور القلب الحاد. بالإضافة إلى ضعف الوظيفة القلبية، يلعب عدد من الأعضاء دوراً في تطور وامتداد الاحتقان. الاحتقان هو الآلية الفزيولوجية المرضية الأساسية لضعف وظائف الأعضاء في قصور القلب الحاد، وقد يسبب نقص التروية في حال وجوده -مزيدياً من التدهور في وظائف الأعضاء ويرتبط بزيادة خطر الوفاة [46]. يترافق التحسن في وظائف الأعضاء باستخدام العلاجات المزيل للاحتقان بانخفاض خطر الوفاة، وبالتالي، فإن الوقاية من سوء وظيفة الأعضاء وعلاجه هو هدف علاجي رئيسي لدى مرضى قصور القلب الحاد

يترافق قصور القلب الحاد بتدهور وظائف الكلية (WRF). يؤدي ارتفاع الضغط الوريدي المركزي إلى ارتفاع الضغط الوريدي الكلوي، والذي بدوره يزيد من الضغط الخلالي الكلوي. في النهاية، يتجاوز الضغط السكوني في الخلال الكلوي الضغط السكوني داخل الأنايب، ما يؤدي إلى انهيار الأنايب، وبالتالي انخفاض معدل الترشيح الكبيبي. إضافة إلى ذلك، يُسبب ارتفاع الضغط الوريدي الكلوي انخفاضاً في جريان الدم الكلوي ونقص أكسجة الكلية وفي النهاية التليف الخلالي [47]. تشمل العوامل الأخرى المساهمة في سوء الوظيفة الكلوية المحدث بقصور القلب الحاد الحداثيات الالتهابية، والعوامل علاجية المنشأ (مثل المادة الظليلة والأدوية السامة للكلية)، وضعف النتاج القلبي، وارتفاع الضغط داخل البطن [47]. ومن الجدير بالذكر أن ارتفاع كرياتينين المصل غالباً ما يُفسر على أنه علامة على نقص الحجم، ما يقود إلى تقليل العلاج المزيل للاحتقان، على أساس أن الإفراط في إزالة الاحتقان قد يتسبب في تلف الأنايب الكلوية. ومع ذلك، ليس هذا هو الحال دائماً. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع الكرياتينين أثناء العلاج المزيل للاحتقان، يوصى بمواصلة العلاج المزيل للاحتقان حتى تحقيق السواء الحجمي، حيث تكون النتائج السريرية سيئة للغاية إذا تخرج المرضى وهم يعانون من استمرار الاحتقان في ظل وجود تدهور في الوظيفة الكلوية [47]. وعلى النقيض من ذلك، فإن الاعتماد حصرياً على القياسات التسلسلية لمستويات الواسمات الحيوية (مثل الببتيدات المدرة للصوديوم) لتقويم التغيرات في الحجم قد يؤدي إلى زيادة غير مناسبة في جرعة مدرات العروة في المرضى الذين لا يعانون من احتقان متبقٍ كبير. قد تؤدي زيادة الجرعة هذه إلى آثار ضارة مثل انخفاض ضغط الدم و/أو المزيد من تدهور الوظيفة الكلوية. يكون التقويم متعدد المعايير للاحتقان قبل التخريج مفيداً لمرضى قصور القلب. بالإضافة إلى الواسمات الحيوية، فإن التقويم السريري في حالة الراحة وأثناء المناورات الحركية، مع استكمالها بالتقويم التقني (مثل تخطيط صدى القلب أو قياس الضغوط الرئوية)، ربما يكون أفضل استراتيجية [47].

في المرضى الذين يعانون من احتقان الكبد، غالباً ما تلاحظ ارتفاعات في الفوسفاتاز القلوية، والبيليبروبين و/أو غاماً غلوتاميل ترانسفيراز. يُلاحظ النخر الفُصيبي المركزي وارتفاع ناقلات الأمين الناتجة عن نقص التروية في سياق التهاب الكبد بنقص الأكسجة في حالات نقص التروية الشديد مثل الصدمة القلبية [48].

يؤدي الاحتقان الحشوي إلى زيادة الضغط داخل البطن ونقص تروية الرغابات، والذي يعدل مورفولوجيا الأمعاء، ويغير نفوذية الأمعاء وامتصاص العناصر الغذائية والطبقة الحيوية الجرثومية، مما قد يسهم في التهاب المزمن وسوء التغذية [5]. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي الاحتقان الوريدي و/أو نقص التروية إلى إضعاف الدوران المجري الحشوي ويزيد من خطر إقفار الأمعاء، مما يسمح لعدد السكاريد الشحمي أو السموم الداخلية التي تنتجها جراثيم الأمعاء سلبية غرام بالدخول إلى الدوران الدموي وزيادة البيئة المقيية للتهاب لقصور القلب الحاد. أخيراً، يؤدي الاحتقان في حد ذاته أيضاً إلى تنشيط الخلايا البطانية ويعزز البيئة المقيية للتهاب [5].

الفصلُ الثالثُ: تشخيصُ وتقويمُ قصورِ القلبِ الحادِّ

1-3-مقدمة:

يختلفُ تدبيرُ المرضى المُصابينَ بقصورِ القلبِ اختلافاً ملحوظاً في جميعِ أنحاءِ العالمِ وفقاً للثقافاتِ الاجتماعيةِ والثقافيةِ والاختلافاتِ في أنظمةِ الرعايةِ الصحيةِ. وقد سعى عددٌ من جمعياتِ أمراضِ القلبِ إلى زيادةِ الوعي بقصورِ القلبِ بين السُكَّانِ في بلدانٍ مُختلفةٍ وتثقيفِ المُتخصصين في الرعايةِ الصحيةِ لتحسينِ تدبيرِ مرضى قصورِ القلبِ. في حين أنَّ مدرَّاتِ العروةِ لتخفيفِ الاحتقانِ غيرِ مُكلفةٍ ومتوفرةٍ على نطاقٍ واسعٍ، فإنَّ الأدويةَ المُعدَّلةَ للمرضِ وخاصةً ساكوبيتريل (مُثبِّطُ نيبيريليزين) - فالسارتان (حاصرُ مستقبلِ الأنجيوتنسين) التي تُعزِّزُ توسُّعَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ وإدرارَ الصُّوديومِ، ومُثبِّطاتِ النَّاقِلِ المُشاركِ الغلوكوزِ الصوديوم 2 التي تُقلِّلُ مستوياتِ الغلوكوزِ في الدَّمِ لدى مرضى الدَّاءِ السُّكري وقد ثبَّتَ أيضاً أنَّ لها تأثيراتٍ مفيدةً لدى مرضى قصورِ القلبِ، وأجهزةِ القلبِ متوفرةٌ عادةً فقط في البلدانِ ذاتِ الدَّخْلِ المُرتفعِ. فضلاً عن ذلك، غالباً ما يتطلَّبُ التَّشخيصُ الدَّقِيقُ للأمراضِ القلبيةِ الكامنةِ والعلاجاتُ النَّوعِيَّةُ تقنياتِ تصويرٍ مُتعددةِ الوسائطِ، فضلاً عن الإجراءاتِ التَّداخِليَّةِ والجراحيةِ، والتي تتوفَّرُ في الغالبِ في المراكزِ الكبيرةِ في البلدانِ المُتقدِّمةِ [5].

2-3-التَّشخيصُ الأوَّلِيُّ:

2-3-1- التَّظَاهُرُ السَّريريُّ:

تتميَّزُ الصُّورةُ السَّريريَّةُ للمرضى الذين يعانونُ من قصورِ القلبِ الحادِّ بأعراضٍ وعلاماتٍ مُرتبطةٍ بالاحتقانِ الجهازي، إلى حدٍّ مُماثلٍ بغضِّ النَّظرِ عن الكسرِ القذفي البطيني الأيسر (LVEF) [49]. تشملُ الأعراضُ الأكثرُ شيوعاً الزَّلَّةُ التَّنَفَسيَّةُ أثناءَ الجهدِ أو في حالةِ الرَّاحَةِ، والزَّلَّةُ التَّنَفَسيَّةُ

الاضطجاعية، والتعب، وانخفاض تحمل الجهد. غالباً ما تكون الأعراض مصحوبةً بعلامات سريرية مثل الودمة المحيطية، وتوسع الوريد الوداجي، ووجود صوت قلبي ثالث (يُعرف باسم "S3 gallop")، والخراخر الرئوية [49]. في المرضى الذين يتظاهرون بعدم الارتياح الصّدي، قد يكون التّمييز بين قصور القلب الحادّ والمتلازمة الإكليلية الحادةً أمراً صعباً. تتميّز الصّدمة القلبية بالأعراض والعلامات المتعلّقة بنقص التروية المحيطية، مثل الجلد البارد والرّطب، وتغيّر الحالة العقلية، وقلة البول. يجب استبعاد الصّدمة القلبية، فضلاً عن القصور التنفسي، واحتشاء العضلة القلبية، واضطرابات النّظم، بسرعة أثناء الفرز الأولي للمرضى الذين يتم إدخالهم إلى المستشفى بسبب الاشتباه في إصابتهم بقصور القلب الحادّ [22].

تشمل المعايير المقبولة عموماً للقبول في وحدة العناية المركّزة أو وحدة العناية القلبية عدم استقرار الدّورة الدّمويّة (معدّل ضربات القلب >40 نبضة/دقيقة أو <130 نبضة/دقيقة، أو ضغط الدّم الانقباضي <90 مم زئبق، أو دليل على نقص التروية) والعسرة التنفسية (معدّل التنفّس <25 نفس/دقيقة، أو إشباع الأكسجين المحيطي <90% على الرّغم من التزويد بالأكسجين، أو استخدام العضلات الإضافية للتنفّس، أو الحاجة إلى الدّعم بالتهوية الآليّة) [50].

طوّر عددٌ من الخوارزميات والأحراز، والتي يتضمّن معظمها متغيّرات سريريةً واسمات حيويةً، للتنبؤ بالوفاة داخل المستشفى، ولكنّ معظم هذه الأدوات لم يُختبَر بما فيه الكفاية بشكلٍ استباقي لأغراض الفرز أو تخصيص الموارد. تُستخدَم خوارزمية ADHERE لتصنيف المرضى على أساس ما إذا كانت ثلاثة مشعرات تُجمَع عند القبول (وهي نيتروجين اليوريا في الدّم، وضغط الدّم الانقباضي، وكرياتينين المصل) أعلى أو أقلّ من عتباتٍ محدّدة. تُمكن هذه الأداة من تقسيم المرضى إلى خمس مجموعاتٍ مع معدّلات وفياتٍ داخل المستشفى مختلفةٍ بشكلٍ كبيرٍ تتراوح من 2% إلى 22% [5].

2-3-2- العمل التشخيصي:

الصورة السريرية لقصور القلب الحاد ليست حساسة ولا نوعية بما يكفي لتأكيد أو استبعاد التشخيص. وبالتالي، هناك حاجة إلى اختبارات إضافية. تلعب الواسمات الحيوية القلبية الوعائية دوراً حاسماً في عملية تشخيص قصور القلب الحاد^[5]. يجب أن يخضع المرضى المشتبه في إصابتهم بقصور القلب الحاد لقياس الببتيدات المدرة للصوديوم في البلازما، على سبيل المثال، الببتيد المدر للصوديوم في الدماغ (BNP)، أو الببتيد المدر للصوديوم من النوع B الطرفي الأميني (NT-proBNP)، أو الببتيد المدر للصوديوم الأذيني في المنطقة الوسطى (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide) (MR-proANP). على الرغم من عدم وجود اختبار تشخيصي يمكنه بمفرده التفرقة بشكل موثوق بين قصور القلب الحاد وقصور القلب المزمن، نظراً إلى ضعف جميع الواسمات الحيوية القلبية الوعائية في كلتا المجموعتين من المرضى، فإن الببتيدات المدرة للصوديوم تُظهر حساسية عالية لاكتشاف الأمراض القلبية الكامنة لدى المرضى الذين يتظاهرون بزلّة تنفسية حادة^[51].

في قصور القلب الحاد، تكون مستويات الببتيدات المدرة للصوديوم مرتفعة مقارنة بمستوياتها لدى المرضى الذين يعانون من زلة تنفسية حادة غير قلبية المنشأ. وبالتالي فإن قياس الببتيدات المدرة للصوديوم يُوفر دقة تشخيصية أعلى من التقويم السريري لوحده^[51]. وبالمقابل، من المرجح جداً أن تكون الزلة التنفسية في المرضى الذين لديهم ببتيدات مدرة للصوديوم طبيعية (أو غير متغيرة) من أصل غير قلبي. يوصى بقياس الببتيدات المدرة للصوديوم في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بقصور القلب الحاد عند دخولهم المستشفى^[50]. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مزمن في الببتيدات المدرة للصوديوم بسبب قصور القلب المزمن، قد يشير الارتفاع الكبير في مستوياتها المصلية إلى قصور القلب الحاد^[5].

هناك حاجة إلى اختبارات إضافية، مثل تخطيط صدى القلب أو إجراءات التصوير الأخرى، لتأكيد تشخيص قصور القلب الحاد لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع في الببتيدات المدرة للصوديوم. قد يكون عدد من الواسمات الحيوية الجديدة التي تعكس جوانب فزيولوجية مرضية مختلفة لقصور القلب الحاد (مثل أذية العضلة القلبية، والاحتقان الجهازى، والالتهاب، والتليف) مفيدة لأعراض التشخيص أو الإنذار، ولكن لا يزال دورها في الممارسة السريرية الروتينية غير راسخ بشكل كافٍ [5].

يجب أن تتضمن عملية التشخيص الأولية تقويماً شاملاً ليس فقط للنمط الظاهري السريري ولكن أيضاً للاضطرابات القلبية المستبطنة، والعوامل المطلقة، والأمراض المرافقة. غالباً ما يُشخص قصور القلب الحاد سريرياً بناءً على القصة المرضية والعلامات السريرية بمساعدة قياس المستويات المصلية للببتيدات المدرة للصوديوم. يقتصر دور التصوير في التقييم الأولي لقصور القلب الحاد على المرضى الذين لا يُعرف لديهم سبب الحالة القلبية المستبطن مثل مرضى قصور القلب الحاد الجديد (de novo) الذين يحتاجون إلى عملية تشخيصية أكثر شمولاً من مرضى قصور القلب مع انكسار المعاوضة الحاد (ADHF)، أو الذين يكون اكتشاف الاحتقان لديهم غير مؤكد. في هؤلاء المرضى، قد يُضيف تخطيط صدى القلب وتصوير الرئة بالأمواج فوق الصوتية معلومات قيمة. يجب إجراء تخطيط صدى القلب عبر الصدر في جميع مرضى قصور القلب الحاد الجديد (de novo) أو مرضى قصور القلب مع انكسار المعاوضة الحاد (ADHF) عند الاشتباه في حدوث تغيير ذي صلة في الحديثة المرضية القلبية، لتقدير وظيفة البطين الأيسر والبطين الأيمن واستبعاد المرض الصمّامي الشديد أو السطام التأموري [50].

برز تصوير الرئة بالأمواج فوق الصوتية كطريقة قيمة لكشف ومراقبة احتقان الرئة لدى مرضى قصور القلب الحاد. تُمكن هذه التقنية التي تُجرى بجانب السرير من الكشف عن السائل الخلالي في أنسجة الرئة بطريقة سريعة وغير مكلفة وموثوقة [52].

يجب استبعاد المحفز الإقفاري لقصور القلب الحاد، مثل المتلازمات الإكليلية الحادة، عن طريق تخطيط كهربية القلب والقياس (المتسلسل) لتروبونينات القلب. يمكن تقويم اضطرابات النظم عن طريق تخطيط كهربية القلب، أو المراقبة المستمرة لتخطيط كهربية القلب. كما يجب استبعاد الخمج عن طريق قياس الواسمات الالتهابية مثل البروتين التفاعلي-C (C-reactive protein) (CRP) وبروكالسيتونين، والاستقصاءات الإضافية وفقاً للتظاهر السريري مثل التصوير وتحليل العينات الميكروبيولوجية. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى وسائل تصوير إضافية، مثل التصوير بالرنين المغناطيسي، أثناء التقويم الأولي. يجب أن يتضمن التقويم المخبري الأولي أيضاً تقويماً أساسياً لوظيفة أجهزة الأعضاء الأخرى (على سبيل المثال، الكلية والكبد والدّم) [50].

تستند التوصيات الحالية بشأن تدبير قصور القلب الحاد بشكل أساسي إلى رأي الخبراء وليس الأدلة القوية، حيث إن التجارب العشوائية المحكمة إما غير موجودة أو نتائجها محايدة أو سلبية [50]. أظهرت البيانات الحديثة أن البدء في العلاج في الوقت المناسب قد يكون عاملاً حاسماً في علاج قصور القلب الحاد، مع وجود ارتباط إيجابي بين الوقت القصير من القبول إلى بدء العلاج بمدرات البول من جهة وتحسين البقاء في المستشفى من جهة أخرى. لهذا السبب، يجب تقديم العلاج الأولي في أقرب وقت ممكن، ومن الأفضل في وقت مبكر أثناء التقويم التشخيصي [53]. ومع ذلك، نظراً إلى أن العلاج الوريدي قصير المدى باستخدام مدرات البول أو موسعات الأوعية الدموية من غير المرجح أن يغير مسار السريري متوسط وطويل المدى لدى مرضى قصور القلب الحاد، فإن اختيار العلاج الأولي يجب أن يأخذ في الاعتبار ليس فقط النمط السريري ولكن أيضاً الاضطرابات القلبية المستبطنة والعوامل المطلقة والأمراض المرافقة [5].

الفصل الرابع: تدبير قصور القلب الحاد

1-4- التدبير قبل القبول في المستشفى:

هناك مجموعة متزايدة من الأدلة التي تشير إلى أن تأخير تقديم العلاج يرتبط بنتائج سيئة في حالات قصور القلب الحاد [53]. ولهذا السبب، تؤيد المبادئ التوجيهية الحالية مفهوم "الوقت المستغرق للعلاج"، على غرار تلك المستخدمة في حالات احتشاء عضلة القلب الحاد أو الحوادث الوعائية الدماغية، وتوصي بالبدء المبكر في العلاج لدى المرضى المصابين بقصور القلب الحاد، قبل دخول المستشفى على النحو الأمثل [50]. قبل القبول في المستشفى، ينبغي أن يستفيد مرضى قصور القلب الحاد من المراقبة غير الغازية الكافية (أي تخطيط القلب المستمر وقياس ضغط الدم وإشباع الأكسجين المحيطي)، وإعطاء الأكسجين في حالة نقص الأكسجة أو التهوية غير الغازية في حالة العسرة التنفسية. يمكن أن يقلل العلاج بالتهوية غير الغازية من معدلات التنبيب ويحسن النتائج قصيرة المدى لدى المرضى المصابين بالوذمة الرئوية القلبية المنشأ [5]. عندما يكون التشخيص السريري لقصور القلب الحاد واضحاً، فيجب تقديم العلاج الوريدي (موسعات الأوعية الدموية و/أو مدرات البول في الغالب) بناءً على النمط الظاهري السريري والفيزيولوجيا المرضية المعنية دون انتظار اختبارات إضافية. تُستخدم مدرات البول بشكل أساسي في ظل وجود احتباس السوائل، بينما تُعطى موسعات الأوعية لتقليل ضغوط الامتلاء وتعديل الاقتران البطيني-الوعائي في ظل وجود إعادة توزيع السوائل والحفاظ على ضغط الدم الانقباضي (>110 مم زئبق، يجب توخي الحذر إذا كان ضغط الدم الانقباضي 90-110 مم زئبق)

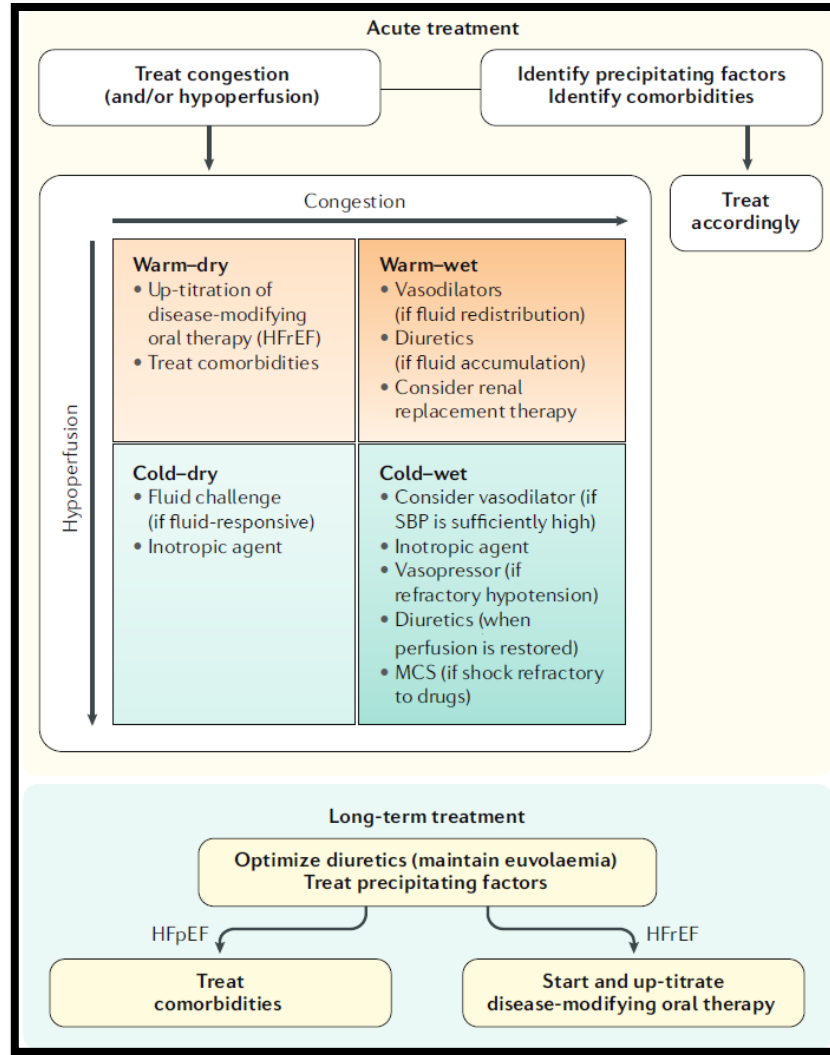
[22]

توصي الإرشادات الحالية باستخدام موسعات الأوعية الدموية [50]. ومع ذلك، في ضوء النتائج الجديدة للتجارب السريرية العشوائية (مثل RELAX-AHF-2 و TRUE-AHF و GALACTIC) التي

لا تُظهر أي فائدة إنذارية لموسعات الأوعية الدموية في قصور القلب الحاد، فقد تتغير هذه التوصيات [5]. يجب أن يقتصر استخدام مقبضات الأوعية على المرضى الذين يعانون من صدمة قلبية بسبب ضعف انقباض عضلة القلب، حيث يترافق استخدامها غير المناسب باضطرابات نظم القلب وزيادة معدلات المراضة والوفيات [50]. ومن الجدير بالذكر أن العلاج قبل القبول في المستشفى لا ينبغي أن يؤخر النقل السريع إلى المستشفى، ويُفضل أن يكون ذلك إلى موقع يحتوي على وحدة أمراض القلب ورعاية القلب و/أو وحدة عناية مركزة. عند الوصول إلى المستشفى، يجب فرز المرضى لاستبعاد عدم الاستقرار القلبي الرئوي (أي الصدمة القلبية والقصور التنفسي) والخضوع لتقويم سريري مفصل [22].

2-4- التدبير في المستشفى:

الأفراد المصابون بقصور القلب الحاد معرضون لخطر الموت ليس فقط بسبب القصور القلبي الوعائي ولكن أيضاً بسبب عواقب سوء وظائف الأعضاء الناتج عن الاحتقان ونقص التروية. وبالتالي، فمن الضروري أن تتعامل استراتيجيَّة العلاج مع هاتين المسألتين. على الرغم من حقيقة أن هناك أدلة قليلة من التجارب العشوائية المحكمة على أن معالجة الاحتقان تحسّن من البقاء، فإن تأثير المُدرات على الأعراض واحتقان الأعضاء واضح. بمجرد استعادة إشباع الأكسجين (من خلال التزويد بالأكسجين، أو التهوية غير الغازية أو التهوية الآلية)، فإن أهداف العلاج الأولية لدى مرضى قصور القلب الحاد تتكوّن من تحقيق إزالة الاحتقان دون بقايا لاحتباس السوائل، وتحسين ضغوط التروية للحفاظ على تروية الأعضاء والبدء بالعلاجات الفموية المعدلة للمرضى الموجهة نحو التنشيط الهرموني العصبي (أو المتابعة عليها)، حيث تعمل هذه الأدوية أيضاً على زيادة الاستجابة للمدرات وتحسين البقاء على المدى الطويل (الشكل 2) [54].



الشكل (2): خوارزمية العلاج المقترحة لدى مرضى قصور القلب الحاد^[5]

يُقَوِّمُ الاحتقان على أساس وجود علامات سريرية متوافقة (مثل الخراخِر الرئوية، والأوردة الوداجية المتوسعة، والوذمة المحيطية)، ودليل على احتقان الأعضاء في تصوير الصدر بالأشعة السينية أو الأمواج فوق الصوتية للرئة وضغوط الامتلاء المرتفعة في المراقبة الغازية. تُقَوِّمُ التروية الطرفية غير الطبيعية على أساس وجود علامات سريرية متوافقة (مثل الجلد البارد والرطب، وقلة البول، وتغير الحالة العقلية) وغيرها من الأدلة على تغير نقل الأكسجين (مثل زيادة حمض اللبني في الدم وانخفاض إشباع الأكسجين الوريدي المركزي أو الوريدي المختلط). يجب تقويم الاستجابة لتحدي السوائل (أي التغير في النتاج القلبي بعد تلقي 250-500 مل من السوائل)، ومقويات القلب (أي الأدوية الوريدية التي تزيد من قلووية القلب) ومقبضات الأوعية الدموية (أي الأدوية الوريدية التي تزيد من ضغط الدم الشرياني عن طريق التسبب في تضيق وعائي محيطي) عن كثب من خلال قياس التغيرات في حجم الضربة، إما عن طريق تخطيط صدى القلب أو عن طريق أنظمة المراقبة الغازية

2-4-1- العلاج المزيل للاحتقان:

نظراً إلى أنَّ المرضى المُصابين بقصور القلب الحادَّ يعانون من نمطٍ احتقانٍ مُتمائِلٍ بغضِّ النَّظر عن الكسرِ القذفي البطيني الأيسر (LVEF) [49]، فإنَّ العلاجَ المزيل للاحتقان يكونُ متشابهاً بين المرضى المُصابين بقصور القلب مع انخفاضِ الكسرِ القذفي (HFrEF) أو قصور القلب مع الكسرِ القذفي المحفوظ (HFpEF) [50]. يجبُ أن يكونَ العلاجُ المزيل للاحتقان مُصمَّماً وفقاً للنَّمطِ الهيموديناميكي والمرضى المُستتبين ويُعطى (عن طريق الوريد، للتَّغلبِ على انخفاضِ الامتصاصِ المعوي النَّاجم عن احتقانِ الجهازِ الهضمي) في أقربِ وقتٍ مُمكنٍ بعدَ التَّظاهرِ لزيادةِ نجاحه. وقد وُصِفَتِ المُقاربةُ العمليَّةُ للعلاجِ بالمدِّراتِ على نطاقٍ واسعٍ في بيانٍ إجماعي لجمعيةِ قصور القلب التَّابعةِ للجمعيةِ الأوروبيَّةِ لأمراضِ القلب [8].

نظراً إلى أنَّ مدِّراتِ العروَةِ ترتبطُ بنسبةٍ <90% من البروتين بالآلبومين في الدَّم وتحتاجُ إلى إفرازها في الأنبوبِ المعويِّ القريبِ من خلالِ عددٍ من ناقلاتِ الشَّواردِ العضويَّة، فعندما ينخفضُ جريانُ الدَّم الكلوي (كما هو الحالُ في قصور القلب الحادِّ)، يجبُ تعديلُ جرعةِ المدِّراتِ لتحقيقِ تركيزٍ بلازميِّ كافٍ للحصولِ على التَّأثيرِ المطلوبِ. وفضلاً عن ذلك، يحدثُ التَّأثيرُ الأقصى لمدِّراتِ العروَةِ الوريديَّةِ في غضونِ السَّاعاتِ الأولى، مع عودةِ إفراز الصوديوم إلى خطِّ الأساس بعد 6-8 ساعاتٍ. ومع ذلك، من أجلِ الحفاظِ على التَّأثيرِ المزيل للاحتقان، يجبُ أن يستمرَّ إعطاءُ المدِّراتِ حتَّى تحقيقِ السَّواءِ الحجمي، بثلاثٍ أو أربعِ جرعاتٍ يوميَّةٍ أو تسريبٍ مُستمرٍّ [5].

يمكنُ تقويمُ الاستجابةِ للمدِّراتِ عن طريقِ قياسِ حجمِ الصَّادرِ البولي ومحتوى الصُّوديوم في عيَّةِ البولِ في غضونِ السَّاعاتِ الأولى بعدَ إعطاءِ مدِّراتِ العروَةِ. يكونُ قياسُ الصُّوديوم في عيَّةِ البولِ مفيداً بشكلٍ خاصٍّ في المرضى مع صادرٍ بوليٍّ منخفضٍ إلى متوسِّطٍ. في حين أنَّ معدَّلَ إدراز الصُّوديوم مرتفعٌ بشكلٍ شبه دائمٍ في المرضى مع حجمٍ مرتفعٍ للصَّادرِ البولي، فإنَّ البياناتِ الأحدثِ تُشيرُ إلى أنَّه في المرضى مع صادرٍ بوليٍّ منخفضٍ إلى متوسِّطٍ، يقدِّمُ محتوى الصُّوديوم في عيَّةِ البولِ

معلومات إنذارية مُستقلة بالإضافة إلى حجم الصّادر البولي [55]. في المرضى الذين يعانون من الاحتقان، فإنّ الصّادر البولي الذي يقلّ عن 100-150 مل/ساعة في غضون أوّل ستّ ساعاتٍ و/أو محتوى الصّوديوم في عيّنة البول الذي يقلّ عن 50-70 ميلي مكافئ/لتر بعد ساعتين من تلقّي مُدرّ العروة يُشيرُ عموماً إلى استجابةٍ غير كافيةٍ للمدّرّات [8]. يُوصى بالتّقويم المُبكّر لاستجابة المدرّات لتحديد المرضى الذين يعانون من مقاومة المدرّات، ممّا يُتيح التّكثيف السّريع لجرعة مُدرّ العروة (مثل مُضاعفة الجرعة) للوصول إلى الحدّ الأقصى من الجرعة بسرعة. نظراً إلى أنّ زيادة جرعة مُدرّ العروة إلى ما هو أبعد من الجرعة القصوى لا تزيد من إدرار البول و/أو إدرار الصّوديوم، فيجب التّكثيف في إضافة مُدرّ للبول يعملُ بطريقةٍ مختلفةٍ، وهو ما يعرفُ بحصار النيفرون المتسلسل (sequential nephron blockade). في الأشكال المُقاومة، يمكن التّكثيف في العلاج الكلوي المُعيب، على الرّغم من أنّ هذه التّقنيّات فعّالة جدّاً في إزالة الحجم، إلّا أنّه لم يُثبت تحسينها للنتائج [56].

يجبُ الاستمرارُ في علاجات إزالة الاحتقان حتّى تحقيق السّواء الحجمي وتحوّل الأدوية إلى الشّكل الفموي. يجبُ بعد ذلك تقليل العلاج بمدرّات العروة إلى أقلّ جرعة يمكن أن تُحافظ على السّواء الحجمي [50].

قد يكونُ القياس الكميّ للسّوائل الرّائدة وتحديد السّواء الحجمي أمراً صعباً في الممارسة السريريّة وقد يتطلّب نهجاً مُتعدّد الوسائط بما في ذلك الأعراض، والعلامات السريريّة، والتّصوير (مثل تخطيط صدى القلب وتصوير الصّدر بالأشعة السينيّة وتصوير الرّئة بالأمواج فوق الصّوتيّة)، والعلامات الحيويّة [8]. قد تُوفّر تقنيّات أخرى، مثل البيانات من الأجهزة القلبيّة المزروعة، وأجهزة استشعار ضغط الشّريان الرئوي، وتحليل المُعاوغة الكهربائيّة الحيويّة، معلوماتٍ إضافيّة ذات قيمة، ولكنّ استخدامها على نطاقٍ واسعٍ محدودٌ لأسبابٍ تقنيّةٍ ومتعلّقةٍ بالتّكلفة [5].

2-4-2- العلاج الشامل:

يجب تقديم علاجات نوعية للمرض القلبي المستبطن والعوامل المطلقة أثناء فترة الاستشفاء. على سبيل المثال، لا ينبغي تأخير إعادة توعية عضلة القلب والعلاج المضاد للميكروبات عندما يتحرض قصور القلب الحاد بالإقفار القلبي أو الخمج، على التوالي. على ضوء الأمراض المرافقة التي تم تحديدها أثناء التقييم والعلاج الأولي، يجب أن يكون الأطباء قادرين على توقع الحاجة إلى أدوية معينة لبعض أشكال قصور القلب (على سبيل المثال، قصور القلب المترافق بالداء النشواني)، أو الإجراءات الجراحية (على سبيل المثال، لمرض صمامات القلب)، أو الدعم الميكانيكي للدورة الدموية (مثل جهاز مساعدة البطين الأيسر)، أو زرع القلب [50].

3-3- التدبير على المدى الطويل:

3-4-1- أهداف التدبير والعلاج قبل التخرج:

الأفراد الذين نجوا من أول نوبة من قصور القلب الحاد معرضون لخطر متزايد للإصابة بنوبة أخرى [5]. وبالتالي، فإن أهداف التدبير تشمل تحسين معدلات البقاء وخفض مخاطر إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب نوبات لاحقة من قصور القلب الحاد. يُعد ضمان استقرار حالة المريض بدرجة كافية لتخريجه من المستشفى بأمان العنصر الأساسي للتدبير ما قبل التخرج. يُعتبر مرضى قصور القلب الحاد جاهزين للتخرج بعد تحقيق إزالة الاحتقان واستقرار وظائف الكلية بالعلاج الفموي الموجه بالإرشادات [41]. الاحتقان هو السبب الأكثر شيوعاً لإعادة قبول مرضى قصور القلب الحاد، والاحتقان المستمر واختلال وظائف الكلية من العلامات المعروفة للإنذار السيء بعد التخرج [8]. تُستخدم مجموعة متنوعة من العلامات السريرية (مثل فقدان الوزن والسوائل) والواسمات الكيميائية الحيوية (مثل الببتيدات المدرة للصوديوم) كمؤشرات على الاحتقان، ولكن نظراً إلى أن انكسار معاوضة قصور القلب يمكن أن تحدث بسبب كل من تراكم السوائل وإعادة توزيعها، فلا يمكن تطبيق هذه الواسمات الحيوية

بشكلٍ مُوحَّد على جميع مرضى قصور القلب الحادّ. وقد أظهرَ عددٌ من الدِّراساتِ فائدةَ الببتيداتِ المُدرةِ للصُّوديوم والتروبونين القلبي في التَّنَبُّؤِ بخطرِ الوفاةِ وإعادةِ القبولِ في حالاتِ قصور القلبِ الحادّ [5]. يعاني مرضى قصور القلبِ الحادّ الذين لديهم مستوياتٌ مرتفعةٌ بشكلٍ ملحوظٍ من الببتيداتِ المُدرةِ للصُّوديوم قبلَ التَّخريجِ من المستشفى من نتائجٍ سريريّةٍ أسوأ، بما في ذلك الوفياتُ من جميع الأسبابِ والوفياتُ القلبيةُ الوعائيّةُ، مقارنةً بالمرضى الذين لديهم مستوياتٌ أقل. ومع ذلك، لم تُثبتِ فوائدُ تحقيقِ قيمٍ هدفيةٍ مُحدَّدةٍ للببتيداتِ المُدرةِ للصُّوديوم قبلَ التَّخريجِ من المستشفى. غالباً ما يُكشفُ ارتفاعٌ غيرٌ طبيعي في مستوياتِ التروبونين القلبي لدى مرضى قصور القلبِ الحادّ في ظلِّ عدمِ وجودِ إقفارٍ قلبي واضحٍ، كما ترتبطُ أيضاً بنتائجٍ سيئةٍ [50].

بالإضافة إلى تحقيقِ إزالةِ الاحتقانِ الكافية، يُوصى بعلاجِ العواملِ المُطلقةِ من أجلِ تحسينِ نتائجٍ ما بعدَ التَّخريجِ من المستشفى. في مرضى قصور القلبِ مع انخفاضِ الكسرِ القذفي (HFrEF)، يجبُ الاستمرارُ في العلاجِ الفموي المُعدَّلِ للمرضِ لقصور القلبِ وفقاً للإرشاداتِ (المُكوّنُ من حاصراتِ مُستقبلاتِ بيتا الأدرينالية، ومُنَبِّطاتِ الإنزيمِ المُحوِّلِ للإنجيوتنسين أو مُنَبِّطاتِ مُستقبلاتِ الأنجيوتنسين-نيريليزين، ومضاداتِ مُستقبلاتِ القشرانيّاتِ المعدنية) أو البدءُ فيه أثناءَ فترةِ الاستشفاءِ وزيادة الجرعةِ تدريجياً بعدَ ذلك، حيثُ يرتبطُ ذلكُ بتحسُّنِ النّتائِجِ [50]. في مرضى قصور القلبِ مع الكسرِ القذفي المحفوظِ (HFpEF)، يوصى بالضَّبطِ الأمثلِ للأمراضِ المُرافقةِ والعواملِ المُطلقةِ [50]. يجبُ تقويمُ العلاجاتِ الإضافيّةِ، بما في ذلك الأدويةُ المناسبةُ لبعضِ أشكالِ قصور القلبِ أو الإجراءاتِ الجراحيةِ، أثناءَ فترةِ الاستشفاءِ.

3-4-2- التدبيرُ بعدَ التَّخريجِ:

بالإضافة إلى استمرارِ العلاجِ الطبي الخاضعٍ للإشرافِ، يجبُ أن يتضمَّنَ التدبيرُ ما بعدَ التَّخريجِ من المستشفى جهوداً لتحسينِ الأعراضِ وجودةِ الحياة، وتأخيرِ ترقُّي المرضِ، ومحاولةِ الفرزِ وتحديدِ

الإنذار لمنع إعادة الدُخول إلى المستشفى والوفاة. عموماً، أدوات التنبؤ بعد التَّخريج من المستشفى هي نماذج تنبؤية تأخذ في الاعتبار عدداً من المتغيرات السريرية للمريض (على سبيل المثال، العمر، والعلامات الحيوية أثناء الاستشفاء، والبيانات المخبرية، والأمراض المرافقة) وترتبطها بالوفيات بعد 30 يوماً وبعد سنة واحدة. وبغض النظر عن الفترة الزمنية المُعتبرة، يظل مرضى قصور القلب الحادّ مُعرّضين لخطر إعادة الدُخول إلى المستشفى والوفاة [5]. وعلى هذا فإنّ المبادئ التوجيهية لتدبير قصور القلب التي وضعتها مؤسسة الكلية الأمريكية لأمراض القلب وجمعية القلب الأمريكية توصي بإجراء أول اتصال هاتفي بعد التَّخريج من المستشفى في غضون ثلاثة أيام وزيارة متابعة بعد 7 إلى 14 يوماً من التَّخريج، وتوصي المبادئ التوجيهية للجمعية الأوروبية لأمراض القلب بإجراء أول زيارة متابعة للمريض الخارجي في غضون سبعة أيام من التَّخريج [50] [57].

وعلى الرغم من تعقيد العوامل المرتبطة بإعادة الدُخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب، فإنّ معدّل إعادة الدُخول هو مقياس شامل يُستخدم لتوضيح عوامل المريض وعوامل نظام الرعاية الصحية التي تسهم في المراضة والوفيات المرتبطة بقصور القلب. وتشمل عوامل نظام الرعاية الصحية هذه، على سبيل المثال، جودة الرعاية المُقدّمة، وتثقيف المرضى، والدعم الانتقالي، وتوفير الأدوية (أي ضمان أن تكون قائمة جميع الأدوية التي يتناولها المريض دقيقة ومُحدّثة قدر الإمكان، لتسهيل التعديلات على العلاج كلّما تمّ إدخال المريض إلى المستشفى أو نقله أو تخريجها منها) [5].

ينبغي على الأطباء محاولة تحديد مرضى قصور القلب الحادّ المُعرّضين لخطر إعادة القبول من خلال دمج البيانات السريرية والمخبرية والنّصورية والهيموديناميكية في تقييم شامل. فيما يتعلّق بالخصائص السريرية في مرحلة ما بعد التَّخريج من المستشفى، فإنّها تشمل عدداً من الأمراض المرافقة (على سبيل المثال، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وفقر الدّم، وأمراض الكلية المزمنة)، وانخفاض ضغط الدّم الانقباضي، وارتفاع معدّل ضربات القلب، والزلة التنفسية الاضطجاجية المترقية، وتوسّع الوريد الوداجي [5]. تشمل المعايير المخبرية التي ينبغي أن تُثير المخاوف انخفاض صوديوم المصل،

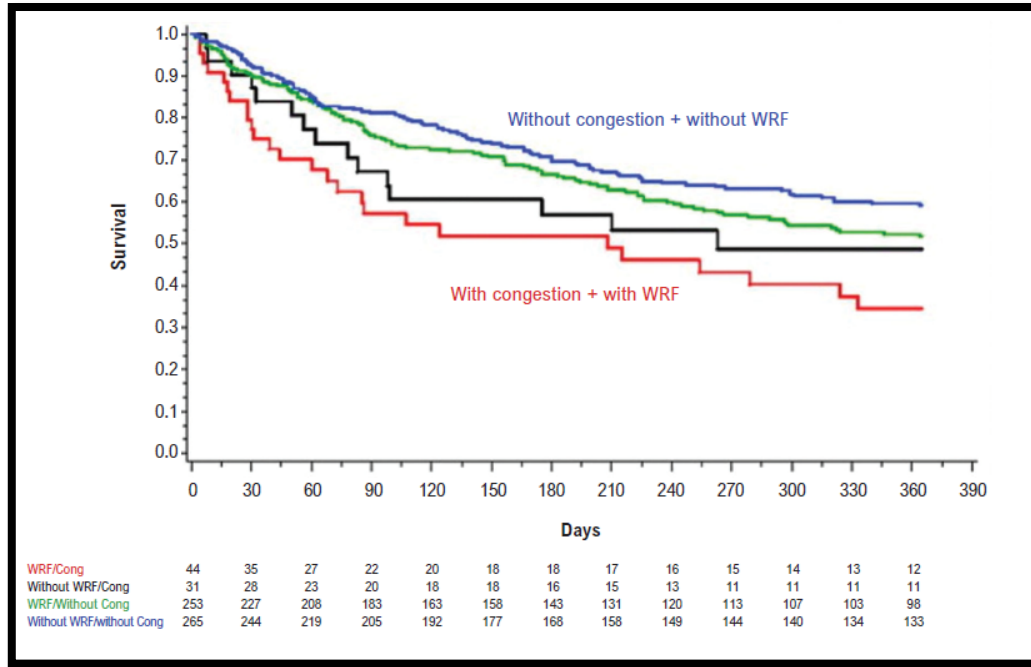
وارتفاع نيتروجين اليوريا في الدم وكرياتينين المصل، وانخفاض ألبومين المصل، وارتفاع الببتيدات المُدرّة للصوديوم [58]. بالإضافة إلى معايير تخطيط صدى القلب التقليدية المستخدمة لتقويم ضغوط امتلاء البطينين، أظهرت تقنيات التصوير الأخرى، مثل الأمواج فوق الصوتية للرئة والتقويم الصّدي في نقطة الرعاية لمدى مطاوعة الوريد الوداجي الباطن الأيمن، نتائج واعدة في التنبؤ بإعادة دخول المستشفى بسبب قصور القلب الحادّ لدى المرضى المقبولين بسبب قصور القلب الحادّ [59] [60].

الفصل الخامس: علاج الاحتقان المُعند في قصور القلب الحادّ

1-5- مقدمة:

يُعدُّ فرط الحجم أحدَ الركائز الفيزيولوجية المرضية لقصور القلب الحادّ، سواءً بسبب احتباس السوائل أو بسبب إعادة توزيعها. وعلى الرغم من استخدام مدرّات البول تقريباً لدى جميع مرضى قصور القلب الحادّ المقبولين في المستشفيات، فإنَّ عدداً لا بأس به من المرضى يغادرون المستشفى دون تخفيف الاحتقان بشكلٍ كافٍ [61]. في السّجل الوطني لقصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHERE)، وُجِدَ أن 33% من المرضى فقدوا ما يصلُ إلى 2.5 كغ عند تخريجهم من المستشفى، بينما اكتسبَ 20% ما يصلُ إلى 5 كغ أثناء وجودهم في المستشفى [7]. وهذا أمرٌ شائعٌ حتّى في التجارب السريرية [61]. تُعدُّ المخاوف بشأن تدهور وظائف الكلية المرتبط باستعادة حجم الدّم الطبيعي غير مُبرّرة، حيثُ ثَبَّتَ أن وجود احتقانٍ هو مؤشرٌ أقوى للوفاة من ارتفاع الكرياتينين في مرضى ADHF الذين تخرّجوا من المستشفى (الشكل 3) [61]. من ناحيةٍ أخرى، يشير ارتفاع الكرياتينين بالتزامن مع علامات الاحتقان المُستمرّة إلى إنذارٍ سيئٍ، لأنّه غالباً ما يرتبط بمقاومة المُدرّات [61].

تُعرّف مقاومة المُدرّات بأنّها عدمُ القدرة على تخفيف الاحتقان على الرغم من استخدام المُدرّات بجرعاتٍ مناسبة [62]. إنّ عدم وجود إجماع على معايير مُحدّدة لتعريف مقاومة المُدرّات يعني أنّ انتشارها الحقيقي غير معروف. ومع ذلك، فمن المعروف أنّ هذا الاختلاط الخطير لقصور القلب الحادّ من المُمكن أن يؤدّي إلى الوفاة [63] [64].

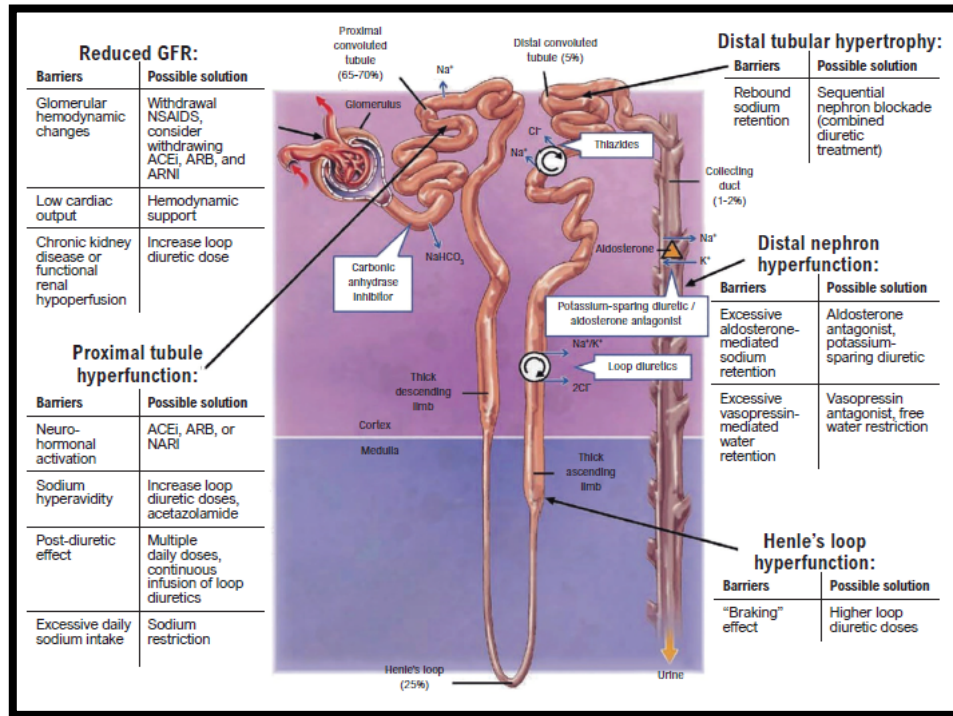


الشكل (3): منحني البقيا وفقاً لوجود الاحتقان (Cong) (congestion) وتدهور وظائف الكلية

(WRF) لدى مرضى قصور القلب الحاد الذين تخرجوا من المستشفى [61]

الفزيولوجيا المرضية لمقاومة المدرات معقدة ولم تُفهم بالكامل بعد [65]. وهي تتضمن عدداً لا يُحصى من العوامل (الشكل 4) التي تعمل في تآزر لإحداث وإدامة الاستجابة غير الكافية للمدرات. وقد برزت إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب البعيدة كأحد العوامل الرئيسية التي تُحدد مقاومة المدرات، ومن المعروف أن ضخامة خلايا الأنابيب البعيدة تحدث حتى بعد بضعة أيام من العلاج بمدرات العروة، مما يؤدي إلى زيادة امتصاص الصوديوم [66]. إن "ظاهرة الكبح" "braking phenomenon" معروفة بالفعل، وهي المصطلح المستخدم للإشارة إلى انخفاض الاستجابة بعد جرعات متكررة من مدرات البول [65]. ظاهرة الكبح هي آلية توازنية تسعى إلى منع تضخم الحجم المفرط أثناء التعرض المستمر لمدرات البول، ولكنها تتفاقم لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد وتسهم في مقاومة المدرات [61].

المؤشر الرئيسي للقصور الكلوي لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد هو الضَّغْطُ الوريدي المركزي. ينتقل الضَّغْطُ الوريدي المتزايدُ رجعيًّا إلى الوريد الكلوي، ممَّا يُقلِّل من ضغط التَّرشِيح الكُبيبي وقدرة إدرار الصُّوديوم وينشئُ حلقةً مُفرغةً تُؤدِّي إلى استمرار الاحتقان. من الضَّروري تحديد المرضى الذين يعانون من مقاومة المدرَّات في وقتٍ مُبكرٍ، حتَّى يُمكن إعطاؤهم العلاج المناسب [61].



الشكل (4): آليات مقاومة المدرَّات والعلاجات المُقترحة [61]

NSAIDs: (non-steroidal anti-inflammatory drugs) (مضادَّاتُ الالتهاب غير

الستيروئيدية). ARB: (angiotensin receptor blockers) (حاصراتُ مُستقبل الأنجيوتنسين).

ACEi: (angiotensin-converting enzyme inhibitors) (مُثبِّطاتُ الإنزيم المُحوِّل

للأنجيوتنسين). ARNI: (angiotensin receptor and neprilysin inhibitors) (مُثبِّطاتُ

مُستقبل الأنجيوتنسين والنيبريليزين). GFR: (glomerular filtration rate) (مُعَدِّلُ التَّرشِيح الكُبيبي)

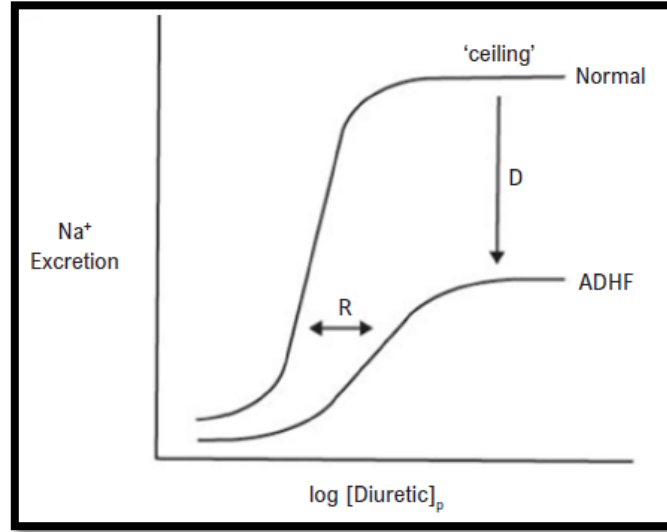
2-5- علاج الاحتقان:

2-5-1- مدرّات العروة (loop diuretics):

مُدْرَاتُ العروة (فوروسيميد، تورسيميد، بوميتانيد) هي أدويةٌ أساسيةٌ في علاج مرضى فرط الحجم، لأنها تتمتعُ بإمكاناتٍ أكبر في إدرار الصوديوم. توصي إرشاداتُ علاج قصور القلب الحادّ بشدّة باستخدام مدرّات البول لتخفيفِ علاماتٍ وأعراضِ فرط الحجم بالسوائل [50]. يتطلّبُ العلاجُ المناسبُ بهذه الأدوية معرفةً خصائصها الحركيّة الدوائيّة (pharmacokinetic) وتأثيراتها الدوائيّة (pharmacodynamic). وعلى النقيض من الأدوية الأخرى في هذه الفئة من المدرّات، فإنّ التوافُر الحيويّ لفوروسيميد متغيّر (10 إلى 90%) وهو أكثرُ تقلُّباً في ظلّ وجود قصور القلب الحادّ [67]. يُنقلُ فوروسيميد في الأنبوبِ المعوَجِ القريبِ بواسطة نظام نقل الأحماض العضويّة ويصلُ إلى عروة هانله (Henle's loop)، حيثُ يُنَبِّطُ ناقلَ NKCC2 في الجزء الصّاعدِ السّميكِ من العروة. كما أنّه يُنَبِّطُ نفسَ التّفاعلِ في الغشاءِ القميّ لخلايا البُقعة الكثيفة (macula densa)، ما يمنعُ إعادة امتصاص الكلور ويحفّزُ إفراز الرّينين. يمكنُ أن يُسهِمَ هذا التّنشيطُ العصبيّ الهرمونيّ في إدامة التأثيرات الضّارة لدى مرضى قصور القلب الحادّ [68].

يتمُّ اختيارُ جرعة مدرّ العروة تجريبياً ويجبُ أن يسترشَدَ بالصّادرِ البولي والحالة السريريّة. يؤدّي الإفراط في استخدام المدرّات إلى تنشيط الآليّات العصبيّة الهرمونيّة المنعكسة وقد ارتبطَ بنتائج أسوأ في دراسة ESCAPE [69]. من الجدير بالذّكر أنّ المرضى الذين يستخدمون المدرّات بشكلٍ مُزمنٍ سيحتاجون على الأرجح إلى جرعاتٍ أعلى. مدرّات البول لها منحنى جرعة-استجابة على شكل حرف S (الشكل 5)، ويؤدّي كلّ من قصور القلب الحادّ والقصور الكلوي إلى انزياح المنحنى إلى اليمين، حيثُ أنّ الجرعات الأعلى مطلوبةٌ لتحقيق أقصى استجابة مدرّة للصوديوم. في القصور الكلوي، يتنافسُ

فوروسيميد والأحماض العضوية التي تتراكم على الإفراز الأنبوبي، في موقف مُماثل لما يحدث مع إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية [61].



الشكل (5): العلاقة بين إدرار الصوديوم ومقياس لوغاريتمي لتركيز مدرّات العروة [61]

تمّت مقارنة جرعات فوروسيميد واستراتيجيات الإعطاء في دراسة DOSE متعددة المراكز، وهي أكبر تجربة سريرية أُجريت حتى الآن لمعالجة هذه المشكلة [6]. وقد سجّلت الدراسة 308 مريضاً مصابين بقصور القلب الحادّ ووزّع المرضى لتلقي فوروسيميد وريدياً إمّا بجرعة أكبر بمقدار 2.5 مرّة من جرعتهم اليومية الفموية (مجموعة الجرعة العالية) أو بنفس جرعتهم اليومية الفموية (مجموعة الجرعة المنخفضة) وكذلك إمّا لتلقي جرعات منقطعة (مرتين في اليوم) أو عن طريق التسريب المستمرّ لمدة 72 ساعة. أُعطي المرضى في المتوسط 260 مغ أو 120 مغ من فوروسيميد (مجموعات الجرعة العالية والمنخفضة على التوالي). لم تكن هناك فروق بين المجموعات من حيث تقييم الأعراض بشكل عام (وهي من النتائج الأولية). ومع ذلك، شهدت مجموعة الجرعة العالية تخفيفاً أكبر للزلة التنفسية، وفقداناً أكبر للوزن، وفقداناً أكبر للسوائل (وهي النتائج الثانوية). كان تدهور وظائف الكلية بعد 72 ساعة (وهو نتيجة أولية أخرى) أكثر شيوعاً في مجموعة الجرعة العالية. كما فشل المؤلفون في اكتشاف

أي فرق بين استراتيجيات التسريب المستمر وإعطاء جرعات متقطعة من المدرات، وهو ما كان مرتبطاً على الأرجح بعدم وجود جرعة تحميل في بداية التسريب المستمر [6].

أظهر تحليل لاحق لبيانات دراسة DOSE أن زيادة الكرياتينين المصاحبة للعلاج بالمدرات كانت مرتبطة بشكل متناقض بنتائج أفضل [70]، وربما يعكس ذلك تغيرات في ديناميكا الدم الكبيبية، وليس إصابة أنبوبية [61].

2-5-2- المدرات الثيازيدية (Thiazide diuretics):

تعمل المدرات الثيازيدية (هيدروكلوروثيازيد، كلوروثيازيد، وغيرهما) والمدرات "الشبيهة بالثيازيدية" (ميتولازون، كلورثاليدون) على حصار ناقل الصوديوم والبوتاسيوم في الأنبوب المعوي البعيد ويمكنها، جزئياً على الأقل، موازنة زيادة امتصاص الصوديوم المرتبطة بالاستخدام المزمن لمدرات العروة. وعند استخدامها كعلاج وحيد، يكون لها تأثير مدر للصوديوم يعادل 30 إلى 40% من تأثير مدرات العروة. يختلف أعضاء هذه الفئة من المدرات بين بعضها من حيث خصائصها الدوائية الحركية [61].

غالباً ما تُستخدم مشاركة من المدرات الثيازيدية ومدرات العروة للتغلب على مقاومة المدرات، على الرغم من أن الأدلة على ذلك ليست قوية [71]. وفي حين أن هناك أكثر من 50 منشوراً حول هذا الموضوع، فقد تم تسجيل 300 مريض فقط مصاب بقصور القلب الحاد في دراسات صغيرة، وكثير منها بدون مجموعات شاهد، مع التركيز الأساسي على المتغيرات الفيزيولوجية، بدلاً من النتائج السريرية [61].

هناك مفاهيم معينة تُستخدم في الممارسة السريرية، ولكن لم تؤكد في التجارب السريرية. المفهوم الأول هو أن الميتولازون قد يكون أكثر فعالية للعلاج المشترك مع مدرات العروة، ربما بسبب تأثيره المنبسط على الأنبوب القريب، ولكن لم يكن هناك دليل على التفوق في دراسات المقارنة [72]. والمفهوم الثاني هو أنه يجب إعطاء المدر الثيازيد قبل 30 دقيقة من مدرات العروة، ولكن هذا لم يقوم في دراسات الاستخدام المشترك لمدرات البول [73].

تعدّ الاضطرابات الشّاردية أكثر شيوعاً مع الثيازيدات مقارنةً بمدّرات العروة. احتماليّة حدوث بيلة بوتاسيّة (kaliuresis) (فرط بوتاسيوم البول) أكبر لأنّ اثنين إلى ثلاثة شوارد بوتاسيوم تُفقد لكلّ شاردة صوديوم تُطرح. يزداد الجمع بين المدّرات الثيازيدية ومدّرات العروة، على وجه الخصوص، من الاستعداد لنقص بوتاسيوم الدّم بشكل كبير، والذي كان موجوداً فيما يقرب من ثلثي المرضى في إحدى التجارب السريريّة [72]. توصي الإرشادات الأمريكيّة الشماليّة لقصور القلب الحادّ بأن تُحصّر مشاركة المدّرات الثيازيدية مع مدّرات العروة للحالات التي لا تستجيب بشكل جيّد للجرعات المتوسطة إلى العالية من مدّرات العروة [61].

2-5-3- مُثَبِّطَاتُ النَّاقِلِ الْمُشَارِكِ الصُّودِيُوم-الْغُلُوكُوز 2 (SGLT2i):

تعمل مُثَبِّطَاتُ النَّاقِلِ الْمُشَارِكِ الصُّودِيُوم-الْغُلُوكُوز 2 (SGLT2i) أيضاً في الأنبوب القريب حيث تمنع إعادة امتصاص الصُّودِيُوم والْغُلُوكُوز (الشكل 4). وهي تُسبّب زيادةً في البيلة السُّكريّة، المرتبطة بزيادة الإدرار التناضحي وزيادةً صغيرةً عابرةً في إدرار الصُّودِيُوم [74]. أظهرت تجربة RECODE-CHF أنّ مشاركة SGLT2i مع مدّرات العروة أدّت إلى زيادة كبيرة في إدرار البول على مدار 24 ساعة، دون زيادة في إخراج الصُّودِيُوم في البول في كلّ من العلاج لمدة ثلاثة أيّام وست أسابيع [75]. لذلك، ربّما يكون لـ SGLT2i دورٌ ضئيلٌ في تحقيق توازنٍ سلبيٍّ صافٍ للصُّودِيُوم والوصول إلى السواء الحجمي ولكنّها لها تأثيراتٌ متعدّدة العواملٍ مهمّةٌ في تعديل المرض. وقد ثبت أنّ هذه الأدوية تحمي الكلية وتقلّل من المراضة والوفيات القلبية الوعائيّة، ولها الآن استقطابٌ لدى جميع مرضى قصور القلب (بغض النظر عن الكسر القذفي) [61]. لذلك، يجب التّعامل مع دخول المستشفى بسبب قصور القلب كفرصة لتحسين العلاج الطّبي المُوجّه بالإرشادات من أجل تحسين النّتيجة طويلة الأمد ونوعية الحياة. ثبت أنّ SGLT2i آمنة عند مشاركتها مع المدّرات التّقليديّة في المرضى المُصابين بقصور القلب والاحتقان. بالإضافة إلى ذلك، تظلّ هذه الأدوية فعّالةً في الحدّ من المراضة والوفيات القلبية الوعائيّة، وبالتالي يجب إعطاؤها (في وقتٍ مُبكّرٍ) كلّما أمكن ذلك [76].

2-5-4- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRA):

بالإضافة إلى تثبيطها العصبي الهرموني المباشر، تعمل مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية (mineralocorticoid receptor antagonists) (MRA) أيضاً على تحفيز إطار الصوديوم عن طريق تعديل نشاط قنوات الصوديوم والبوتاسيوم والتعبير عنها في الجزء الأخير من النفرون البعيد (الشكل 4). تشارك مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRA) في العلاج الدوائي الرباعي الموجّه وفقاً للإرشادات لمرضى قصور القلب مع كسر قذفي منخفض أو منخفض قليلاً [8]. لذلك، مثل مثبّطات الناقل المشترك الصوديوم-الغلوكوز 2 (SGLT2i)، يجب استخدام كلٍّ لقاء مع مرضى قصور القلب لتحسين العلاج. ومع ذلك، أظهرت تجربة ATHENA-HF أنّ جرعة عالية (100 مغ) من سبيرونولاكوتون لم تكن أفضل من الجرعة المنخفضة (25 مغ) فيما يتعلّق بخفض NT-proBNP وإدرار البول لمدة 96 ساعة في مرضى قصور القلب مع انكسار المعاوضة الحادّ (ADHF) [77]. قد تكون النتيجة بسبب البداية البطيئة لسبيرونولاكوتون كدواءٍ أوّلي، والذي يستغرق 48-72 ساعة للعمل بعد تناوله عن طريق الفم [8]. لذا، على الرغم من التأثيرات المُدرة للبول المحدودة، فإنّ بدء تناول جرعة عالية من MRA أثناء نوبة ADHF كان آمناً ولم ينتج عنه ارتفاع في معدل الإصابة بالاضطراب الكلوي. لذلك، لا ينبغي تأجيل تقديم MRA (بالجرعة العادية)، بغض النظر عن التأثير المُدر للبول. فضلاً عن ذلك، قد يكون التقديم المُبكّر لـ MRA أثناء نوبة ADHF مفيداً في تقليل حدوث نقص بوتاسيوم الدّم الناجم عن مدرّات العروة المُضيعة للبوتاسيوم والثيازيدات [78]. بالطبع، يجب دائماً تخصيص العلاج بشكلٍ فرديٍّ مع التوقّف المؤقّت في حالة فرط بوتاسيوم الدّم.

2-5-5- المحلول الملحي مُفرط التوتر:

في دراسة Issa وزملائه، منع تسريب 7.5% من المحلول الملحي مُفرط التوتر (hypertonic saline solutions) (HSS) مرتين يومياً لمدة ثلاثة أيام سوء الوظيفة الكلويّة لدى مرضى قصور

(HSS) مقارنةً بمجموعة السَّوَاعِ [79].

[82] وَجَيِّدُ التَّحْمَلِ .

3-5- مُتَبَّطَاتُ إِنزِيمِ الْكربونِيك أَنهيدراز (الأسيتازولاميد):

3-5-1 آية التأثير:

الأسيتازولاميد (Acetazolamide) هو مثبِّطٌ لأنزيم الكربونيك أنهيدراز، والذي يمنعُ إعادةَ امتصاصِ بيكربوناتِ الصُّوديوم في الأنابيبِ القريبةِ (الشكل 4) ^[8]. وبالتالي، تتوقَّضُ كمِّيَّةُ أكبر من الصُّوديوم للتبادُل على مستوى عروَةِ هانله، ممَّا يزيدُ من تأثيرِ مدرَّاتِ العروَةِ، وخاصَّةً في حالاتِ سوءِ ترويةِ الكلية. وفضلاً عن ذلك، فإنَّ الكمِّيَّةَ الأكبرَ من الكلورِ المُتاحَةِ في البُقْعَةِ الكثيفةِ يمكنُ أن تمنعَ إفرازَ الزَّينين (ممَّا يُقلِّلُ من التَّنشيطِ العصبي الخاطي). وعندَ تلقِيهِ كعلاجٍ وحيدٍ، يكونُ نشاطُ

الأسيتازولاميد المُدرُّ للصوديوم ضعيفاً للغاية، وبالتالي يقتصر استخدامه على العلاج المُستَرَك. ويمكن أن يكون مُفيداً لعلاج القلاء الاستقلابي النَّاجم عن مدرّات العروة [61].

3-5-2 - الأدلة السريرية:

كانت الدّراسات المُبكّرة التي استكشفت استخدام الأسيتازولاميد في قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHF) محدودة ولكنها أشارت إلى فوائد مُحتملة. على سبيل المثال، أظهرت دراسة صغيرة وحيدة المركز أجراها Verbrugge وزملاؤه (عام 2015) وشملت 50 مريضاً أنّ الأسيتازولاميد يُحسّن الاستجابة لمُدّرات البول لدى المرضى الذين يعانون من ADHF ومقاومة المدرّات [13]. وقد دُعِمَت هذه النتائج من خلال البيانات الرّقابية التي أظهرت أنّ استخدام الأسيتازولاميد كان مرتبطاً بزيادة الصّادر البولي والاستجابة المُدّرة للصوديوم لمدرّات العروة مقارنةً بزيادة جرعة مدرّات العروة في مرضى قصور القلب الحادّ المُعرّضين لخطر كبير لمقاومة المدرّات [14].

قدّمت تجربة ADVOR، وهي تجربة عشوائية مُحكمة رائدة، أدلةً قويّةً على استخدام الأسيتازولاميد في ADHF. شملت الدّراسة 519 مريضاً يعانون من ADHF وفرط الحجم بالسوائل، ووُزِعَ المرضى عشوائياً لتلقي الأسيتازولاميد أو السّوابع بالإضافة إلى مدرّات العروة الوريدية [15]. كانت نقطة النّهاية الأساسيّة هي التّخفيف الكامل للاحتقان، والذي عُرّف على أنّه غياب العلامات السريريّة للاحتقان في غضون ثلاثة أيّام من العلاج. وجدت التجربة أنّ الاستخدام الأوّلّي للأسيتازولاميد بالمشاركة مع العلاج بالمدرّات الوريدية في مرضى قصور القلب الحادّ مع فرط الحمل بالسوائل قد أدّى إلى زيادة معدّل نجاح تخفيف الاحتقان في غضون ثلاثة أيّام (42% مقابل 31%، $P=0.02$)، وقُلِّلَ من مدّة المُكوث في المستشفى. ومن المُهمّ أنّ الأسيتازولاميد كان جيّد التّحمّل، مع عدم وجود زيادة كبيرة في الأحداث السّلبيّة مقارنةً بالسّوابع [15].

3-5-3 - السلامة والتّحمّل:

الأسيتازولاميد جيد التحمل عموماً، مع ملف سلامة جيد. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الحمض الاستقلابي ونقص بوتاسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم، والتي تكون خفيفة ويمكن ضبطها عادةً مع المراقبة المناسبة وتعويض الشوارد [83]. لم تذكر تجربة ADVOR أي فرق مهم في الأحداث السلبية بين مجموعتي الأسيتازولاميد والسواغ، مما يدعم سلامته في مرضى ADHF [15]. ومع ذلك، يُنصح بالحد من المرضى الذين يعانون من وجود مسبق لضعف شديد في وظائف الكلية أو الحمض الاستقلابي، حيث قد يؤدي الأسيتازولاميد إلى تفاقم هذه الحالات [83].

3-5-4- الاتجاهات المستقبلية:

في حين أن الأدلة التي تدعم استخدام الأسيتازولاميد في ADHF واعدة، إلا أن عدداً من الأسئلة لا يزال دون إجابة. يجب أن تُركّز الأبحاث المستقبلية على تحديد نظام الجرعات الأمثل، ومعايير اختيار المريض، والنتائج طويلة المدى للعلاج بالأسيتازولاميد. بالإضافة إلى ذلك، هناك حاجة إلى دراسات لاستكشاف دور الأسيتازولاميد في مجموعات فرعية محددة، مثل المرضى الذين يعانون من قصور القلب مع الحفاظ على الكسر القذفي (HFpEF) أو سوء الوظيفة الكلوية المتقدّم. قد يعزّز دمج الأسيتازولاميد في المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية اعتماده وتأثيره على تدبير قصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (ADHF) [83].

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: التَّحَقُّق من فعالية الأسيتازولاميد في تخفيف الأعراض الاحتقانية عند مرضى قصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (ADHF) عند استخدامه المتأزّر مع مدرّات العروة الوريدية في غضون ثلاثة أيّام من تاريخ القبول في المستشفى.

الأهداف الثانوية:

أولاً، دراسة تأثير مشاركة الأسيتازولاميد مع مدرّات العروة الوريدية على كلّ ممّا يلي:

- مدّة المكوث في المستشفى (LOS).
- نسبة الوفيات الناجمة عن أي سبب أو إعادة القبول في المستشفى خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد النّخريج من المستشفى.

ثانياً، دراسة أمان مشاركة الأسيتازولاميد مع مدرّات العروة الوريدية من ناحية حدوث اضطراب في وظيفة الكلية، أو اضطرابات استقلابية أو شاردة أثناء العلاج في المستشفى.

1-2 - خلفيّة البحث وأهميته

تُشكّل علامات وأعراض الاحتقان السبب الرئيسي وراء سعي مرضى ADHF إلى الحصول على رعاية عاجلة^[5]. يرتبط الاحتقان بزيادة خطر إعادة الدُخول إلى المستشفى والوفاة لدى مرضى قصور القلب الحاد. لذلك، فإنّ تخفيف وإزالة الأعراض هو الهدف الأساسي لعلاج قصور القلب الحاد^[4]. توصي الإرشادات الحالية باستخدام مدرّات العروة الوريدية لتخفيف أعراض فرط الحمل بالسوائل لدى مرضى ADHF^[2]. وعلى الرّغم من استخدام مدرّات العروة بجرعات عالية (تعاادل 2 إلى 2.5 مرّة

من جرعة الصيانة الفموية)، فإنَّ عدداً من المرضى يخرجون من المستشفى مع وجود علامات سريرية متبقية لفرط الحجم، وهو مؤشر قوي على النتائج السيئة [5]. وعلى الرغم من اقتراح العلاج المتسلسل بالمدرات كاستراتيجية أكثر فعالية لتخفيف الاحتقان مقارنةً بالعلاج بـ مدرات العروة وحدها، إلا أنَّ الأدلة الحاسمة فيما يتعلق بأدوية الإدارة الفعالة، وجدول إعطاء الأدوية، وطريقة إعطائها محدودة [2] [8] [9].

الأسيتازولاميد (Acetazolamide) هو مثبِّط لأنزيم الكربونيك أنهيدراز يُقلِّل من إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب القريبة وقد يُحسِّن من كفاءة الإدارة عند إضافته إلى مدرات العروة، وبالتالي يُسهِّل تخفيف الاحتقان، وهو في حدِّ ذاته علامة إنذارية ثابتة في قصور القلب الحادِّ مع انكسار المعاوضة (ADHF) [10].

نادراً ما يُستخدم الأسيتازولاميد بمفرده في قصور القلب الحادِّ لأنه يتمتع بقدرة ضعيفة على إدرار البول وإدرار الصوديوم، مع ظهور مقاومة سريعة للمدرات في حالة استخدامه لفترات طويلة. أظهرت تجربة "الأسيتازولاميد في انكسار معاوضة قصور القلب مع فرط الحجم بالسوائل" (ADVOR) أنَّ الاستخدام الأولي للأسيتازولاميد بالمشاركة مع العلاج بالمدرات الوريدية في مرضى قصور القلب الحادِّ مع فرط الحمل بالسوائل قد أدَّى إلى زيادة معدل نجاح تخفيف الاحتقان في غضون ثلاثة أيام. وقد انعكس هذا أيضاً في زيادة الصادر البولي التراكمي وزيادة إطراح الصوديوم دون زيادة معدل الأحداث السلبية [15].

خلال مؤتمر الجمعية الأوروبية لأمراض القلب لعام 2023، نُشر تحديث مُركَّز لإرشادات عام 2021 لتشخيص وعلاج قصور القلب الحادِّ والمُزمن [2]. لخص فريق العمل نتائج تجربة ADVOR واقترح أنَّ الأسيتازولاميد بالمشاركة مع مدرات العروة قد يكون مفيداً لتحقيق تخفيف ناجح للاحتقان في حالات قصور القلب الحادِّ [15]. ومع ذلك، على الرغم من أنَّ بيانات الدراسة النَّداخلية مُشجعة لمشاركة

الأسيتازولاميد مع مدرّات العروة، إلّا أنّ هناك حاجةً إلى مزيدٍ من البيانات الرّصدية حول مدى تحمّل هذه المشاركة في الممارسة العمليّة اليوميّة.

3-1-1-1 مناهج البحث وأدواته:

3-1-1-3 مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى المواساة الوطني الجامعيين بدمشق.

الزّمن: في الفترة ما بين شهري شباط 2024 وشباط 2025.

3-1-2-2 تصميم البحث:

تجربة سريريّة عشوائيّة مسـتقبليّة غير معمّاة ثنائيّة المركز (double-center prospective (randomized unblinded clinical trial).

3-1-3-3 معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدّراسة المرضى البالغين من كلا الجنسين المقبولين في المستشفى (شعبة الإسعاف، الشعبة القلبية، العناية القلبية) بتشخيص قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHF)، وحققوا الشّروط التّالية:

- العمر ≤ 18 سنة.
- احتقان رئويّ مؤكّد بالأشعّة السينيّة و/أو وجود علامة سريريّة واحدة على الأقلّ لفرط الحجم بالسوائل (الوذمة أو انصباب الجنب أو الحبن) والتي تتطلّب دخول المستشفى.
- مستوى الببتيد المُدرّ للصوديوم من النّوع B الطّرفي الأميني (NT-proBNP) أكثر من 1000 بيكوغرام/مل أو مستوى الببتيد المُدرّ للصوديوم من النّوع B (BNP) أكثر من 250 بيكوغرام/مل.

- التشخيص السابق لقصور القلب المزمن والعلاج الفموي المسبق بفوروسيميد بجرعة صيانة لا تقل عن 40 مغ أو جرعة مكافئة (1 مغ من بوميتانيد أو 20 مغ من توراسيميد) لمدة شهر واحد على الأقل قبل القبول الحالي [17].
- إمكانية التقدير الدقيق لمعدل إدرار البول اليومي (أي المرضى الذين لديهم قثطرة فولي مثبتة في المثانة، أو المرضى القادرين على جمع البول بشكل موثوق).
- الموافقة على الدخول في الدراسة.
- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:
- تلقي الأسيتازولاميد كعلاج صيانة أو العلاج بمدّر آخر يعمل على مستوى الأنابيب القريبة بما في ذلك مثبت الناقل المشارك الصوديوم-الغلوكوز 2 (SGLT2i).
- ضغط الدم الانقباضي أقل من 90 مم زئبق.
- معدل الترشيح الكبيبي المقدّر (eGFR) المقدّر أقل من 20 مل/الدقيقة/1.73 م².
- العلاج بمدرات العروة الوريدية بجرعة تزيد عن 80 مغ من فوروسيميد أثناء دخول المستشفى قبل الاشتغال في الدراسة.
- الوجود الحالي لأي مما يلي: المتلازمة الإكليلية الحادة، أو الصمة الرئوية الحادة، أو التهاب عضلة القلب الحاد، أو تسليخ الأبهري.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

3-1-4- حجم العينة:

حُسِبَ حجم العينة باستخدام حاسبة إلكترونية موجودة على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجم العينة الكلية 165 مريض، وحجم العينة المطلوبة 100 مريض بفاصل ثقة 95% (طبقت علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	165
Sample size needed	100

3-1-5 - طريقةُ الدِّراسة:

جُمِعتِ البياناتُ في هذه الدِّراسةِ بشكلٍ استقباليّ (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عند الضرورة) على درايةٍ تامّةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتُهُمُ الخَطِيئةُ المُستَنيَرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيةِ (مُدرَجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ جمعُ البياناتِ السَّريَّةِ:

قامَ الباحثونَ في هذه الدِّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ التَّالِيَةِ عندَ القبولِ:

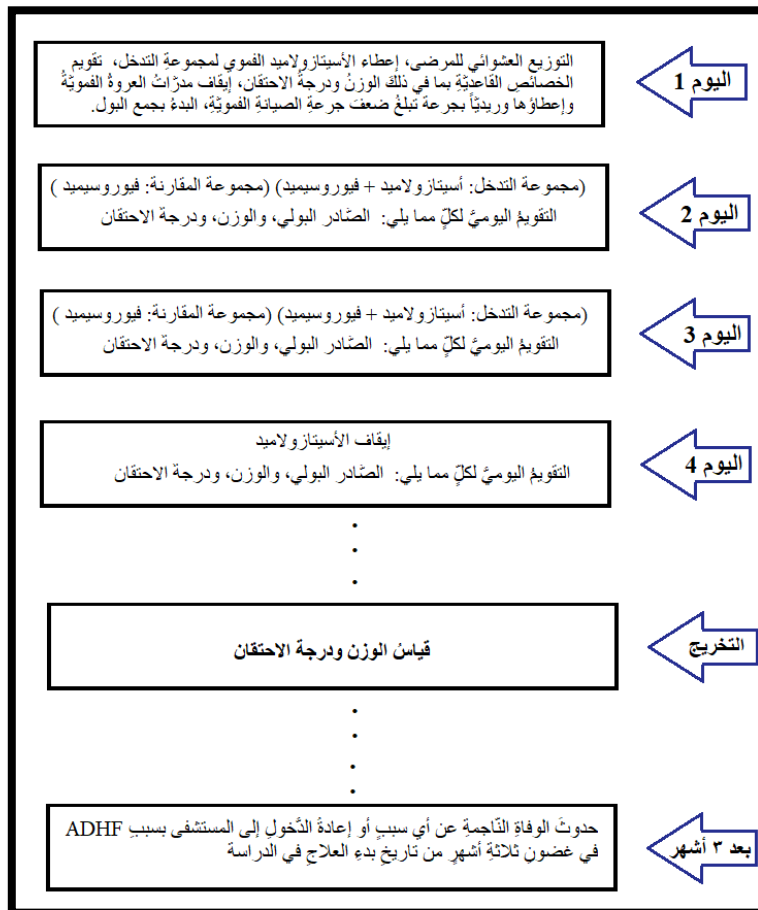
- العمرُ والجنسُ والأمراضُ المرافقةُ.
- السببِيَّةُ الكامنةُ وراءَ قصورِ القلبِ، صُنِّفَ المرضى إلى مجموعتين (سببِيَّةُ إقفاريَّةٍ أو غيرُ إقفاريَّةٍ).
- السَّوابقُ الدَّوائِيَّةُ.
- الوزنُ.
- معدَّلُ نبضِ القلبِ، وضغطُ الدَّمِ الشرياني الانقباضي والانقباضي.
- الكسرُ القذفيُّ البطينيُّ الأيسر (LVEF): أُجْرِيَ الصَّدَى القلبي عبرَ جدارِ الصَّدرِ لجميعِ المشاركين في البحثِ واعتمدت معاييرُ الجمعيةِ الأمريكيَّةِ للصَّدَى القلبي (American Society of Echocardiography) في تقويمِ LVEF عبرَ modified Simpson's rule [84]. صُنِّفَ المرضى إلى مجموعتين ($LVEF \geq 40\%$ و $LVEF < 40\%$).
- مرحلةُ قصورِ القلبِ وفقاً لتصنيفِ جمعيةِ القلبِ في نيويورك (NYHA).

- التحاليل المخبرية التالية: صوديوم المصل، بوتاسيوم المصل، كرياتينين المصل، وحساب معدل الترشيح الكبيبي المقدّر (eGFR) والتعبير عنه بوحدة مل/الدقيقة/1.73 م² وفقاً للمعادلة [85]:

$$eGFR = 186 \times (\text{Serum creatinine}^{-1.1054}) (\text{mg/dL}) \times (\text{age}^{-0.203}) \times 0.742 (\text{if woman})$$

❖ بروتوكول الدراسة:

يلخص الشكل (6) بروتوكول الدراسة.



الشكل (6): مخطط يُظهر بروتوكول الدراسة

في اليوم الأول من القبول، وُزِعَ المرضى عشوائياً بنسبة 1:1 (50 مريض في كل مجموعة) لتلقي الأسيتازولاميد عن طريق الفم بجرعة 500 مغ مرةً واحدةً يومياً، أو عدم تلقّي علاجٍ إضافيٍّ (مجموعةُ الشاهد). أُعْطِيَ الأسيتازولاميد فوراً بعدَ التَّوزيعِ العشوائي وخلالَ اليومين التَّاليين. عندَ التَّوزيعِ العشوائي، أُوقِفَتِ مدرّاتُ العروة الفمويّة، وتلقّى جميعُ المرضى فيوروسيميد وريدياً بجرعةٍ تبلغُ ضعفَ جرعةِ الصيانة الفمويّة، أُعْطِيتْ كجرعةٍ واحدةٍ فورَ التَّوزيعِ العشوائي وقُسِّمَتِ إلى جرعتين (يفصل بينهما 12 ساعة) في كلِّ من اليومين التَّاليين. أُعْطِيَ الأسيتازولاميد في وقتٍ واحدٍ مع الجرعةِ الأولى من مدرّاتِ العروة كلَّ يومٍ.

وفقاً لبروتوكول الإدرار، بدأ جمعُ البولِ اليومي بعدَ إفراغِ المثانةِ والذي تزامنَ مع الجرعةِ الأولى من مدرّاتِ العروة، واستمرَّ حتّى صباحِ اليومِ التَّالي. تمَّ توثيقُ الصّادرِ البولي اليومي على مدى الأيّامِ الثلاثةِ التَّاليةِ.

تمَّ حسابُ درجةِ الاحتقانِ (congestion score) في وقتِ الاشتمالِ بالدراسةِ (الشكل 7). وبعدَ ذلكَ يومياً، قامَ الباحثونَ بحسابِ درجةِ الاحتقانِ، على مقياسٍ من 0 إلى 10 على أساسِ مجموعِ الدَّرجاتِ لكلِّ ممّا يلي: درجةُ الودمةِ (0 إلى 4)، ودرجةُ انصبابِ الجنبِ (0 إلى 3)، ودرجةُ الحبنِ (0 إلى 3)، حيثُ تُشيرُ الدَّرجاتُ الأعلى إلى حالةِ احتقانٍ أسوأ [15]. حُسِبَتِ درجةُ الاحتقانِ قبلَ إعطاءِ الجرعةِ الصباحيّةِ من المدرّاتِ أثناءَ مرحلةِ العلاجِ، وعندَ التَّخريجِ من المستشفى، وبعدَ ثلاثةِ أشهرٍ من المُتابعةِ. كذلكَ تمَّ قياسُ وزنِ المريضِ يومياً أثناءَ مرحلةِ العلاجِ، وعندَ التَّخريجِ من المستشفى.

EDEMA	No edema (score 0)	Trace edema (pitting disappear immediately) (score 1)	Clear pitting edema (score 2)	Visual deformation above ankle (score 3)	Visual deformation above knee (score 4)
PLEURAL EFFUSION (to be confirmed by chest X-ray or ultrasound on admission if suspected)	No pleural effusion (score 0)	Minor (non-amenable for puncture) pleural effusion (score 2)		Major (amenable for puncture) pleural effusion (score 3)	
ASCITES (to be confirmed by ultrasound on admission if suspected)	No ascites (score 0)	Minor ascites, only detected by echography (score 2)		Significant ascites (score 3)	



Successful
decongestion



Continue IV diuretic therapy

الشكل (7): تقدير درجة الاحتقان وتقويم التخفيف الناجح للاحتقان [15]

❖ نقاط النهاية:

كانت نقطة النهاية الأولية هي التخفيف الناجح للاحتقان، والذي يعرف على أنه غياب علامات فرط الحجم بالسوائل (أي، زوال انصباب الجنب، وزوال الحبن، وما لا يزيد عن وذمة محيطية ضئيلة)، في غضون ثلاثة أيام بعد التوزيع العشوائي دون وجود استطباب لتصعيد العلاج المزيل للاحتقان (مثل مضاعفة جرعة مدرات العروة، أو إضافة مدرات أخرى، أو التحال الدموي).

كانت نقاط النهاية الثانوية هي حدوث الوفاة الناجمة عن أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب ADHF في غضون ثلاثة أشهر من المتابعة. ومدة المكوث في المستشفى (أي عدد الأيام من التوزيع العشوائي حتى تاريخ التخرج من المستشفى).

❖ الأحداث السلبية:

جمعت البيانات المتعلقة بالأحداث السلبية التي أدت إلى إيقاف العلاج وفقاً لتقدير الطبيب المعالج (بما في ذلك الحمض الاستقلابي الشديد، والأحداث الكلوية، ونقص بوتاسيوم الدم، وانخفاض ضغط الدم) أثناء مرحلة العلاج.

- يعرفُ الحمّاضُ الاستقلابيُّ الشَّدِيدُ على أنَّه مستوى بيكربونات أقل من 12 ميلي مكافئ/لتر.
- تعرفُ نقطةُ النهايةِ للسلامةِ الكلويَّةِ على أنَّها تضاعفُ مستوى كرياتينين المصل عن القيمةِ القاعديةِ، أو انخفاضُ بنسبة 50% على الأقل في معدَّل التَّرشيحِ الكُبيبي المقدر (eGFR)، أو الحاجةُ للتَّحالِ الدَّموي.
- يعرفُ نقصُ بوتاسيوم الدَّم على أنه مستوى البوتاسيوم ≥ 3 ميلي مكافئ/لتر.
- يعرفُ انخفاضُ ضغطِ الدَّم على أنَّه ضغطُ الدَّم الانقباضي الذي يقلُّ عن 85 مم زئبق.

3-1-6 - الميزانيَّة:

لم يكن هناك أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7 - المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيِّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيَّ الاعتبارِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيُتَمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصادقيَّةِ، والثَّقةِ، والالتزامِ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاقِ الأذى بهم.

3-1-8 - تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلَت على برنامجِ Microsoft Excel 365، ومن ثَمَّ صُدِّرَت لإجراء التَّحليلِ الإحصائيِّ إلى برنامجِ IBM SPSS النُّسخة 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمَّةً إحصائيَّةً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

❖ اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).

❖ اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

❖ من أجل تحليل التغير في درجة الاحتقان والصدار البولي والوزن خلال الأيام الثلاثة من العلاج وعند التخريج من المستشفى، أُجري تحليل التباين المتكرر (ANOVA) لمقارنة المسار بين مجموعتي البحث.

3-1-9 - الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

2-1- الخصائص الديموغرافية والسريية والمخبرية القاعدية لمرضى البحث:

1-2-1- العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) 10.2 ± 68.5 سنة، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) 9.8 ± 70.1 سنة. يوضح الجدول (1) مقارنة لمتوسط العمر بين مجموعتي البحث.

الجدول (1): مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي البحث

المتغير	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	10.2 ± 68.5	9.8 ± 70.1	0.799	0.425

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مجموعتي البحث ($P=0.425$).

1-2-2- الجنس:

شكل الذكور نسبة 64% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ونسبة 60% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث ($P=0.68$)، كما هو موضح في الجدول (2).

الجدول (2): مقارنة توزع الذكور والإناث بين مجموعتي البحث

الجنس	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	32 (64%)	30 (60%)	0.17	0.68
إناث	18 (36%)	20 (40%)		

1-2-3- العلامات الحيوية عند القبول:

يوضح الجدول (3) مقارنة لمتوسط قياسات العلامات الحيوية عند القبول بين المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط).

الجدول (3): مقارنة متوسط العلامات الحيوية بين مجموعتي البحث

العلامات الحيوية	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
نبض القلب (نبضة/د)	20 ± 80	19 ± 78	0.512	0.609
الضغط الشرياني الانقباضي (مم زئبق)	15 ± 125	14 ± 128	1.003	0.303
الضغط الشرياني الانبساطي (مم زئبق)	10 ± 75	9 ± 77	1.051	0.295

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط نبض القلب أو الضغط الشرياني الانقباضي أو الانبساطي بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).

1-2-4- الوزن عند القبول:

بلغ متوسط وزن المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) عند القبول 14.7 ± 80.9 كغ، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) 15.3 ± 82.4 كغ. يوضح الجدول (4) مقارنةً لمتوسط الوزن عند القبول بين مجموعتي البحث.

الجدول (4): مقارنةً متوسط الوزن عند القبول بين مجموعتي البحث

المتغير	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
الوزن (كغ)	14.7 ± 80.9	15.3 ± 82.4	0.499	0.618

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائيًا في متوسط الوزن عند القبول بين مجموعتي البحث ($P=0.564$).

1-2-5- الاحتقان:

بلغ متوسط درجة الاحتقان (congestion score) عند القبول للمرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) 1.6 ± 7 ، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) 1.5 ± 7.2 . يوضح الجدول (5) مقارنةً لمتوسط درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث.

الجدول (5): مقارنةً متوسط درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث

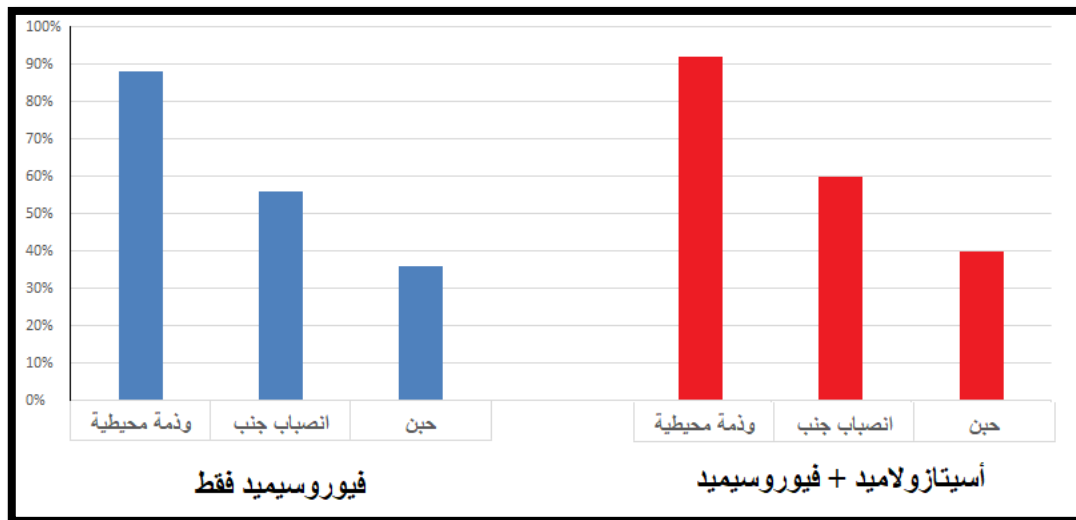
المتغير	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
درجة الاحتقان	1.6 ± 7	1.5 ± 7.2	0.644	0.52

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث ($P=0.52$). يوضح الجدول (6) والشكل (8) توزع مكونات درجة الاحتقان بين مجموعتي البحث

الجدول (6): مقارنة توزع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث

مكونات درجة الاحتقان	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
الوذمة المحيطية	46 (%92)	44 (%88)	0.444	0.505
انصباب الجنب	30 (%60)	28 (%56)	0.164	0.685
الحن	20 (%40)	18 (%36)	0.17	0.68

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع مكونات درجة الاحتقان بين مجموعتي البحث ($P>0.05$).



الشكل (8): مقارنة توزع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث

1-2-6- التحاليل المخبرية:

يوضح الجدول (7) مقارنةً لمتوسط التحاليل المخبرية عند القبول بين المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط).

الجدول (7): مقارنةً متوسط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث

التحليل	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
الصوديوم (ملي مكافئ/لتر)	4.4 ± 138.3	3.7 ± 136.9	1.722	0.088
البوتاسيوم (ملي مكافئ/لتر)	0.49 ± 4.5	0.6 ± 4.7	1.825	0.071
الخصاب (غ/دل)	1.8 ± 12.5	1.7 ± 12.3	0.571	0.569
الكرياتينين (مغ/دل)	0.35 ± 1.42	0.3 ± 1.4	0.306	0.759
eGFR (مل/الدقيقة/1.73 م ²)	12 ± 42	11 ± 44	0.868	0.387

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً فيما يتعلق بمتوسط التركيز القاعدي لأيٍّ من الصوديوم، أو البوتاسيوم، أو الخصاب، أو الكرياتينين، أو معدّل الترشيح الكبيبي المقدّر (eGFR) بين مجموعتي البحث (P>0.05).

1-2-1 - الأمراض المرافقة:

يوضح الجدول (8) مقارنة لتوزع الأمراض المرافقة بين المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط).

الجدول (8): مقارنة توزع الأمراض المرافقة بين مجموعتي البحث

الأمراض المرافقة	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
ارتفاع التوتر الشرياني	35 (70%)	34 (68%)	0.047	0.828
الرجفان الأذيني	22 (44%)	20 (40%)	0.164	0.685
الداء السكري	28 (56%)	26 (52%)	0.161	0.688
مرض رئوي مزمن	15 (30%)	14 (28%)	0.049	0.824

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الأمراض المرافقة بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).

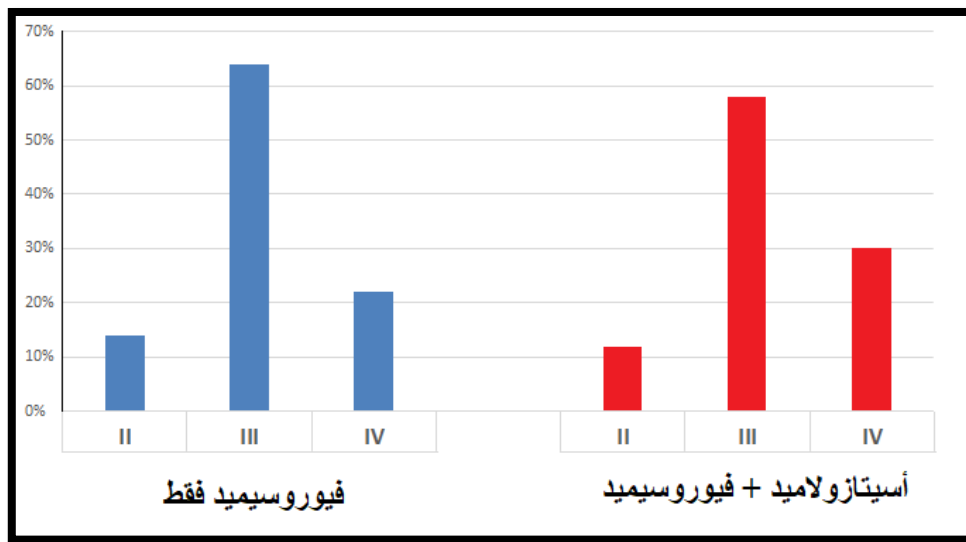
1-2-2 - تصنيف NYHA:

كانت غالبية المرضى في كل من مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) ومجموعة (فيوروسيميد فقط) ضمن تصنيف NYHA III. يوضح الجدول (9) والشكل (9) توزع المرضى في مجموعتي البحث وفقاً لتصنيف NYHA.

الجدول (9): مقارنة توزع المرضى وفقاً لتصنيف NYHA بين مجموعتي البحث

تصنيف NYHA	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
II	6 (12%)	7 (14%)	0.088	0.766
III	29 (58%)	32 (64%)	0.378	0.538
IV	15 (30%)	11 (22%)	0.832	0.361

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع المرضى وفقاً لتصنيف NYHA بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).



الشكل (9): مقارنة توزع المرضى وفقاً لتصنيف NYHA بين مجموعتي البحث

2-2- خصائص قصور القلب لدى مرضى البحث:

2-2-1- سببية قصور القلب:

كان السبب الإقفاري لقصور القلب موجوداً لدى نصف المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 48% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يوضح الجدول (10) توزع انتشار السببية الإقفارية بين مجموعتي البحث.

الجدول (10): مقارنة توزع السببية الإقفارية بين مجموعتي البحث

سبب قصور القلب	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
إقفاري	25 (50%)	24 (48%)	0.04	0.841
غير إقفاري	25 (50%)	26 (52%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع السبب الإقفاري لقصور القلب بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).

2-2-2- الكسر القذفي البطني الأيسر (LVEF):

بلغ متوسط LVEF للمرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) $44 \pm 12\%$ ، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) 43 ± 11 . يوضح الجدول (11) مقارنة لمتوسط LVEF بين مجموعتي البحث.

الجدول (11): مقارنة متوسط الكسر القذفي البطني الأيسر (LVEF) بين مجموعتي البحث

المتغير	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
LVEF (%)	12 ± 44	11 ± 43	0.434	0.665

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط LVEF بين مجموعتي البحث ($P=0.665$). كان LVEF منخفضاً ($\geq 40\%$) لدى 70% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) ولدى 68% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) دون فرق مهم إحصائياً ($P=0.828$) كما هو موضح في الجدول (12).

الجدول (12): مقارنة توزيع مكونات درجة الاحتقان عند القبول بين مجموعتي البحث

LVEF	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
$LVEF \geq 40\%$	35 (70%)	34 (68%)	0.007	0.828
$LVEF < 40\%$	15 (30%)	16 (32%)		

3-2- دراسة فعالية مشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد:

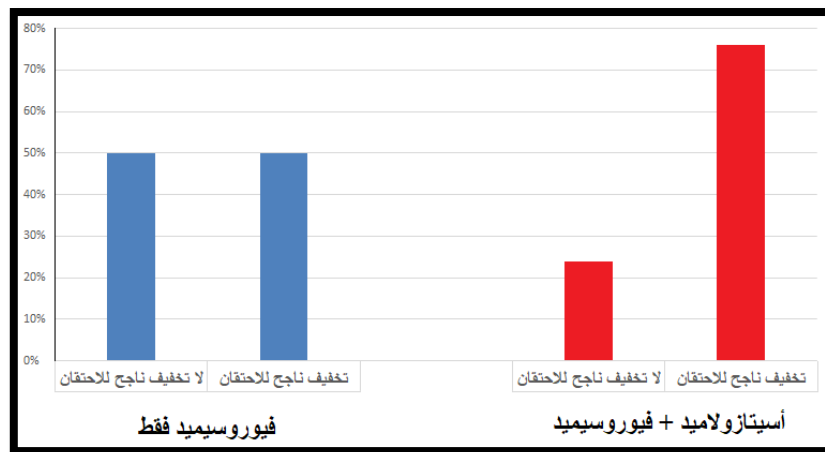
3-2-1- تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان:

في صباح اليوم الرابع من الدراسة، تحقق التخفيف الناجح للاحتقان لدى 76% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 50% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يوضح الجدول (13) والشكل (10) مقارنة لتحقيق التخفيف الناجح للاحتقان بين مجموعتي البحث.

الجدول (13): مقارنة تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان في اليوم الرابع بين مجموعتي البحث

التخفيف الناجح للاحتقان	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	38 (76%)	25 (50%)	7.25	0.007
لا	12 (24%)	25 (50%)		

تحقق التخفيف الناجح للاحتقان لدى مرضى ADHF الذين عولجوا بمشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد بشكل أكبر مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بفوروسيميد فقط (P=0.007).



الشكل (10): مقارنة تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان في اليوم الرابع بين مجموعتي البحث

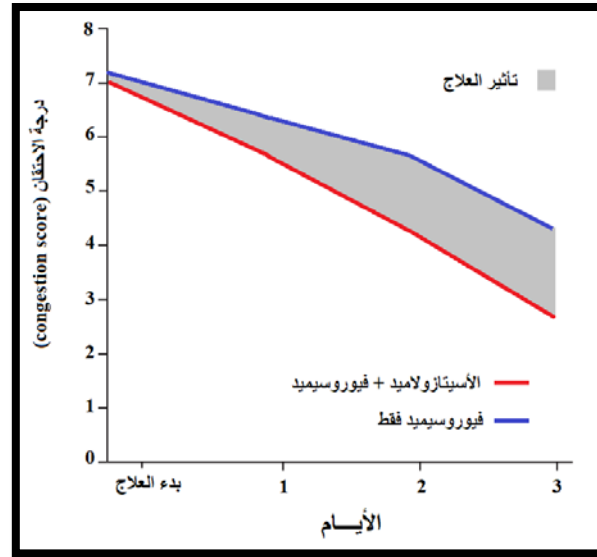
3-2-2- التَّغْيِيرُ فِي دَرَجَةِ الْإِحْتِقَانِ (congestion score):

من أجلِ تحليلِ التَّغْيِيرِ فِي دَرَجَةِ الْإِحْتِقَانِ خِلَالَ الْأَيَّامِ الثَّلَاثَةِ مِنَ الْعِلَاجِ وَعِنْدَ التَّخْرِيجِ مِنَ الْمُسْتَشْفَى، أُجْرِيَ تَحْلِيلُ النَّبَإِينَ الْمُتَكَرِّرِ (ANOVA) لِمُقَارَنَةِ مَسَارِ دَرَجَاتِ الْإِحْتِقَانِ بَيْنَ مَجْمُوعَتَيْ الْبَحْثِ كَمَا هُوَ مُوضَّحٌ فِي الْجَدُولِ (14) وَالشَّكْلِ (11).

الجدول (14): مقارنة التَّغْيِيرِ فِي دَرَجَةِ الْإِحْتِقَانِ بِمَرُورِ الْوَقْتِ بَيْنَ مَجْمُوعَتَيْ الْبَحْثِ

درجةُ الاحتقان (congestion score)	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
عندَ القبول	1.6 ± 7	1.5 ± 7.2	0.644	0.52
بعد 24 ساعة من العلاج	1.3 ± 5.8	1.4 ± 6.5	2.59	0.011
بعد 48 ساعة من العلاج	1.2 ± 4.5	1.3 ± 5.8	5.195	0.001 >
بعد 72 ساعة من العلاج	1.1 ± 3	1.25 ± 4.6	6.794	0.001 >
عندَ التَّخْرِيجِ	1 ± 2.5	1.1 ± 3.8	6.183	0.001 >

لوحِظَ تَأْثِيرٌ تَفَاعُلِيٌّ مَهْمٌ إحصائيًّا بَيْنَ الْوَقْتِ وَمَجْمُوعَةِ الْعِلَاجِ ($p < 0.001$)، مِمَّا يُشِيرُ إِلَى أَنَّ مَسَارَ دَرَجَاتِ الْإِحْتِقَانِ اخْتَلَفَ بِشَكْلِ مَهْمٌ بَيْنَ مَجْمُوعَتَيْ الْأَسِيتَازُولَامِيدِ مَعَ فَيُورُوسِيمِيدِ وَفَيُورُوسِيمِيدِ لَوْحَدِهِ. أظهرت المقارناتُ الزَّوْجِيَّةُ اللاحقةُ باستخدامَ تصحيحِ Bonferroni اختلافاتٍ مهمَّةً إحصائيًّا بَيْنَ الْمَجْمُوعَتَيْنِ فِي الْيَوْمِ الْأَوَّلِ ($p = 0.011$)، وَالْيَوْمِ الثَّانِي ($p < 0.001$)، وَالْيَوْمِ الثَّلَاثِ ($p < 0.001$)، وَعِنْدَ التَّخْرِيجِ ($p < 0.001$).



الشكل (11): تمثيل بياني لمسار درجة الاحتقان خلال أيام المعالجة لكلا المجموعتين

يوضح الجدول (15) مقارنةً لمتوسط التغير في درجة الاحتقان بين القبول والتخريج.

الجدول (15): متوسط التغير في درجة الاحتقان من القبول وحتى التخريج

المجموعة	متوسط التغير في درجة الاحتقان من القبول إلى التخريج	P-value ضمن المجموعات	P-value بين المجموعات
أسيتازولاميد + فيوروسيميد	1.3 ± 4.5	$0.001 >$	$0.001 >$
فيوروسيميد فقط	1.2 ± 3.4	$0.001 >$	

أظهرت كلتا المجموعتين انخفاضاً مهماً إحصائياً في درجة الاحتقان من بداية العلاج إلى التخريج ($p < 0.001$ لكلتا المجموعتين). كان لدى مجموعة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد متوسط انخفاض أكبر

في درجة الاحتقان مقارنةً بمجموعة فيوروسيميد لوحده (4.5 مقابل 3.4 ، $p < 0.001$).

3-2-3- الصّادر البولي:

يعرضُ الجدولُ (16) مقارنةً للتغيّر في الصّادر البولي خلال الأيّام الثلاثة للعلاج بين مجموعتي البحث.

الجدول (16): مقارنة التّغير في الصّادر البولي خلال 3 أيّام من العلاج بين مجموعتي البحث

الصّادر البولي التراكمي	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
بعد 24 ساعة من العلاج	430 ± 2340	675 ± 2115	1.979	0.05
بعد 48 ساعة من العلاج	980 ± 4900	955 ± 3488	7.296	0.001 >
بعد 72 ساعة من العلاج	1050 ± 7480	1100 ± 5250	10.36	0.001 >

لوحظَ تأثيرٌ تفاعليٌّ مهمٌّ إحصائيّاً بين الوقتِ ومجموعةِ العلاجِ ($p < 0.001$)، ممّا يُشيرُ إلى أنّ مسارَ الصّادرِ البولي التراكمي اختلفَ بشكلٍ مهمٍّ بين مجموعتي الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد وفيوروسيميد لوحده.

أظهرت المقارناتُ الزوجيّةُ اللاحقةُ باستخدام تصحيح Bonferroni اختلافاتٍ مهمّةً إحصائيّاً بين المجموعتين في اليوم الثاني ($p < 0.001$)، واليوم الثالث ($p < 0.001$).

3-2-4- الوزن:

من أجل تحليل التغير في الوزن خلال الأيام الثلاثة من العلاج وعند التخرج من المستشفى، أُجري تحليل التباين المتكرر (ANOVA) لمقارنة مسار الوزن بين مجموعتي البحث كما هو موضَّح في الجدول (17) والشكل (12).

الجدول (17): مقارنة التغير في الوزن بمرور الوقت بين مجموعتي البحث

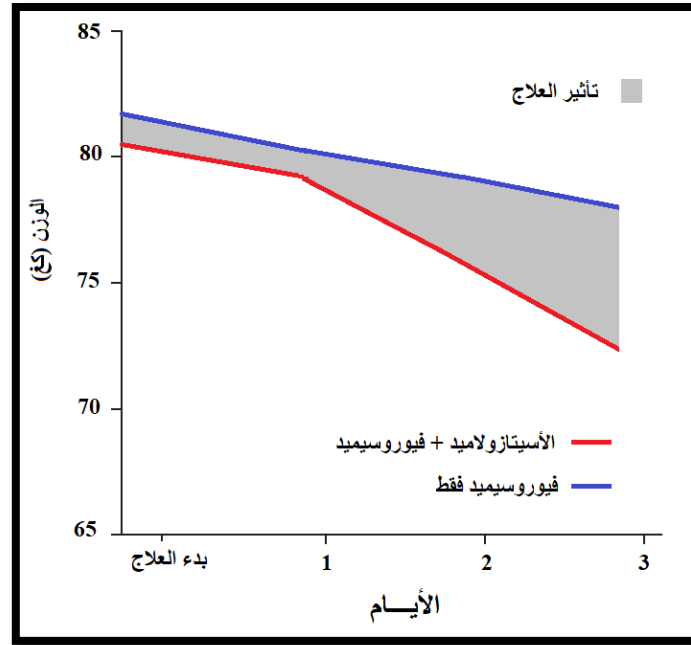
الوزن	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	t-test	P-value
عند القبول	14.7 ± 80.9	15.3 ± 82.4	0.499	0.618
بعد 24 ساعة من العلاج	14.5 ± 79	15.1 ± 81	0.675	0.5
بعد 48 ساعة من العلاج	14.2 ± 77	14.9 ± 80	0.961	0.338
بعد 72 ساعة من العلاج	13.9 ± 73.9	14.7 ± 79.5	1.992	0.049
عند التخرج	13.8 ± 73	14.6 ± 78.7	2.006	0.047

لوحظ تأثير تفاعلي مهم إحصائياً بين الوقت ومجموعة العلاج ($p < 0.001$)، مما يشير إلى أن مسار

الوزن اختلف بشكل مهم بين مجموعتي الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد وفيوروسيميد لوحده.

أظهرت المقارنات الزوجية اللاحقة باستخدام تصحيح Bonferroni اختلافات مهمة إحصائياً بين

المجموعتين في اليوم الثالث ($p = 0.049$)، وعند التخرج ($p = 0.047$).



الشكل (12): تمثيل بياني لمسار الوزن خلال أيام المعالجة لكلا المجموعتين

يوضّح الجدول (18) مقارنةً لمتوسط التغير في الوزن بين القبول والتّخريج.

الجدول (18): متوسط التغير في الوزن من القبول وحتى التّخريج

المجموعة	متوسط التغير في الوزن من القبول إلى التّخريج (كغ)	P-value ضمن المجموعات	P-value بين المجموعات
أسيتازولاميد + فيوروسيميد	1.2 ± 7.9	$0.001 >$	$0.001 >$
فيوروسيميد فقط	1.3 ± 3.7	$0.001 >$	

أظهرت كلتا المجموعتين انخفاضاً مهماً إحصائياً في الوزن من بداية العلاج إلى التّخريج ($p < 0.001$)

لكلتا المجموعتين). كان لدى مجموعة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد متوسط انخفاض أكبر في الوزن

مقارنةً بمجموعة فيوروسيميد لوحده (-7.9 كغ مقابل -3.7 كغ، $p < 0.001$).

3-2-5- مدّة المكوّث في المستشفى (LOS):

بلغ متوسط مدّة المكوّث في المستشفى (LOS) للمرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد) 2.1 ± 6.5 يوم، والمرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط) 2.5 ± 8 . يوضّح الجدول (19) مقارنةً لمتوسط مدّة المكوّث في المستشفى (LOS) بين مجموعتي البحث.

الجدول (19): مقارنةً متوسط مدّة المكوّث في المستشفى (LOS) بين مجموعتي البحث

المتغير	أسيتازولاميد + فيوروسيميد	فيوروسيميد فقط	t-test	P-value
	(50 مريض)	(50 مريض)		
LOS (يوم)	2.1 ± 6.5	2.5 ± 8	3.898	0.0002

كان متوسط مدّة المكوّث في المستشفى (LOS) لدى مرضى ADHF الذين عولجوا بمشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد أقصر بفرق مهم إحصائياً مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بفيوروسيميد فقط ($P=0.0002$).

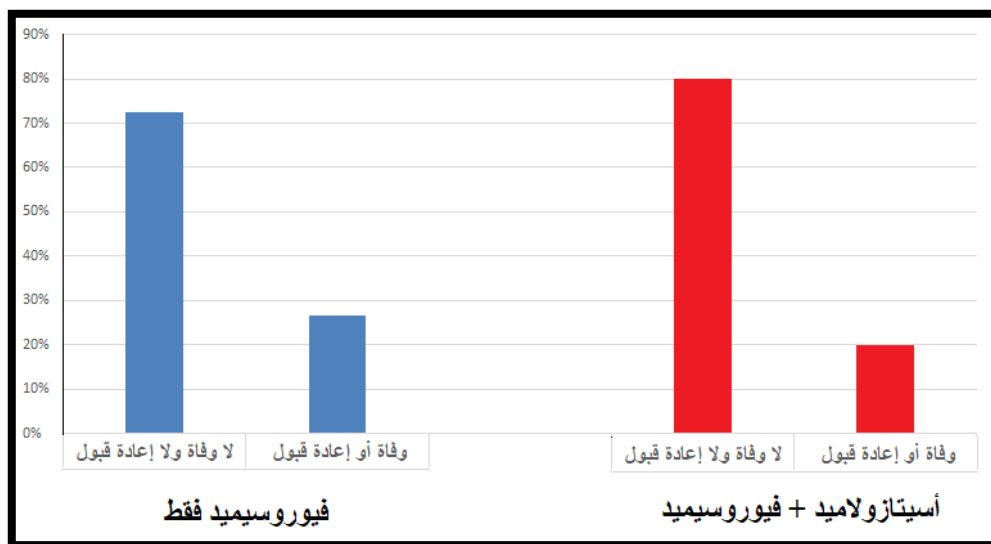
3-2-6- الوفاة أو إعادة القبول في غضون ثلاثة أشهر:

في غضون ثلاثة أشهر من المتابعة، حدثت نقطة النهاية الثانوية المركبة (الوفاة الناجمة عن أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب) لدى 20% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 28% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يوضّح الجدول (20) والشكل (13) مقارنةً لحدوث الوفاة أو إعادة القبول في فترة المتابعة بين مجموعتي البحث.

الجدول (20): مقارنة حدوث الوفاة أو إعادة القبول في فترة المتابعة بين مجموعتي البحث

نقطة النهاية الثانوية المركبة	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
وفاة أو إعادة قبول	10 (%20)	14 (%28)	0.877	0.349
لا وفاة ولا إعادة قبول	40 (%80)	36 (%72)		

لم يختلف خطر الوفاة الناجمة عن أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب (وهي نقطة النهاية الثانوية المركبة) اختلافاً مهماً إحصائياً بين مرضى ADHF الذين عولجوا بمشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد والمرضى الذين عولجوا بفوروسيميد فقط (P=0.349).



الشكل (13): مقارنة حدوث الوفاة أو إعادة القبول في فترة المتابعة بين مجموعتي البحث

4-2-دراسة سلامة مشاركة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد:

4-2-1- التأثير على الوظيفة الكلوية:

حدث تضاعف مستوى كرياتينين المصل عن القيمة القاعدية لدى 10% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 6% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). وحدث انخفاض بنسبة $\leq 50\%$ في معدل الترشيح الكبيبي المقدر (eGFR) لدى 8% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 4% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يعرض الجدول (21) مقارنة لمعدلات الأحداث الكلوية السيئة أثناء الاستشفاء بين مجموعتي البحث.

الجدول (21): مقارنة الأحداث الكلوية السيئة بين مجموعتي البحث

الأحداث الكلوية السيئة	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
تضاعف كرياتينين المصل عن القيمة القاعدية	5 (10%)	3 (6%)	0.543	0.461
انخفاض بنسبة $\leq 50\%$ في eGFR	4 (2%)	2 (4%)	0.709	0.399

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في معدل الأحداث الكلوية السيئة أثناء الاستشفاء بين مجموعتي البحث
($P > 0.05$).

4-2-2- الاضطرابات الشَّرَدِيَّة والاستقلابيَّة:

حدث الحمَّاضُ الاستقلابيُّ الشَّدِيدُ (بيكربونات أقل من 12 ميلي مكافئ/لتر) لدى 6% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 2% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). وحدث نقص بوتاسيوم الدَّم (≥ 3 ميلي مكافئ/لتر) لدى 16% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 20% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يعرضُ الجدولُ (22) مقارنةً لمعدَّلات الاضطرابات الشَّرَدِيَّة والاستقلابيَّة أثناء الاستشفاء بين مجموعتي البحث.

الجدول (22): مقارنة الاضطرابات الشَّرَدِيَّة والاستقلابيَّة بين مجموعتي البحث

الاضطرابات الشَّرَدِيَّة والاستقلابيَّة	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
الحمَّاضُ الاستقلابيُّ الشَّدِيدُ	3 (6%)	1 (2%)	1.042	0.307
نقص بوتاسيوم الدَّم	8 (16%)	10 (20%)	0.271	0.602

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائيًّا في معدَّل حدوث الاضطرابات الشَّرَدِيَّة أو الاستقلابيَّة أثناء الاستشفاء بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).

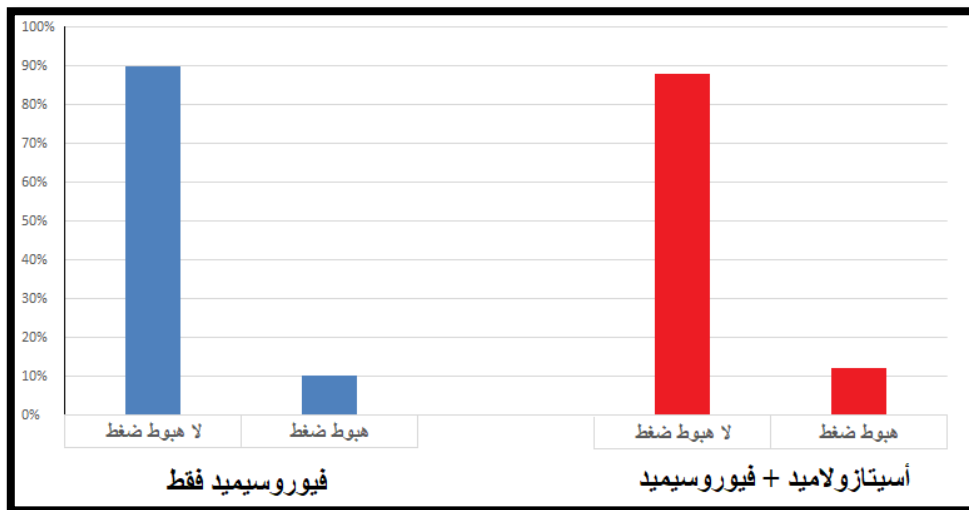
4-2-3- هبوط الضَّغَطِ الشَّرَياني:

حدث هبوط الضَّغَطِ الشَّرَياني (ضغَطُ الدَّم الانقباضيُّ الذي يقلُّ عن 85 مم زئبق) لدى 12% من المرضى في مجموعة (الأسيتازولاميد + فيوروسيميد)، ولدى 10% من المرضى في مجموعة (فيوروسيميد فقط). يعرضُ الجدولُ (23) والشَّكلُ (14) مقارنةً لمعدَّل هبوط الضَّغَطِ الشَّرَياني أثناء الاستشفاء بين مجموعتي البحث.

الجدول (23): مقارنة هبوط الضَّغَطِ الشَّرْيَانِي بين مجموعتي البحث

هبوط الضَّغَطِ الشَّرْيَانِي	أسيتازولاميد + فيوروسيميد (50 مريض)	فيوروسيميد فقط (50 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	6 (12%)	5 (10%)	0.102	0.749
لا	44 (88%)	45 (90%)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائيًّا في معدَّلِ هبوطِ الضَّغَطِ الشَّرْيَانِي بين مجموعتي البحث ($P > 0.05$).



الشكل (14): مقارنة هبوط الضَّغَطِ الشَّرْيَانِي بين مجموعتي البحث

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

في الآونة الأخيرة، كانت هناك مؤشرات على التأثير المفيد الذي تقدمه المشاركة العلاجية لمدرات البول القياسية بما في ذلك مدرات العروة مع الأسيتازولاميد، وهناك عدد من الأسباب التي تشجع على استخدام الأسيتازولاميد كمدرر مساعد في قصور القلب الحاد [14] [17] [86]. قد يكون العلاج التشاركي بالأسيتازولاميد فعالاً بسبب آليات عمل المدرات المختلفة في أجزاء مختلفة من النيفرون مما يسمح بالتخلص الفعال من فرط الحجم والذي يفهم على أنه إزالة متزامنة وفعالة للماء والصوديوم من الجسم لدى مرضى قصور القلب. في هذه التجربة العشوائية ثنائية المركز، والتي شملت مرضى يعانون من قصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (ADHF) وفرط الحجم بالسوائل، توافقت إضافة الأسيتازولاميد (500 مع فموياً) إلى فيوروسيميد مع زيادة مهمة إحصائياً في معدل التخفيف الناجح للاحتقان في غضون ثلاثة أيام من العلاج (76% مقابل 50%، $P=0.007$). كان لدى المرضى الذين عولجوا بالأسيتازولاميد زيادة في إدرار البول، وزيادة في فقدان الوزن.

تتماشى هذه النتائج مع عدد من الدراسات التي أجريت باستخدام الأسيتازولاميد الوريدي. أكدت تجربة ADVOR متعددة المراكز العشوائية مزدوجة التعمية أن الاستخدام الأولي للأسيتازولاميد (500 مغ وريدياً) بالمشاركة مع مدرات العروة الوريدية في مرضى قصور القلب الحاد مع فرط الحمل بالسوائل قد أدّى إلى زيادة معدل نجاح تخفيف الاحتقان في غضون ثلاثة أيام، وأدّى إلى تحسن استجابة المدرات التي تم قياسها من خلال إدرار البول التراكمي وإدرار الصوديوم الأعلى وتقصير مدة الاستشفاء [15]. في دراسة Verbrugge وزملائه، وهي دراسة عشوائية شملت 34 مريضاً يعانون من قصور القلب الحاد مع فرط الحجم بالسوائل، تمت إضافة 250-500 مغ من الأسيتازولاميد كحقنة وريدية إلى مدرات العروة منخفضة الجرعة (بوميثانيد 1-2 مغ مرتين يومياً). على الرغم من أن مستويات إدرار الصوديوم

على مدار 24 ساعة كانت متشابهة بين مجموعة التَّخَلٍّ ومجموعة الجرعة العالية من بوميثانيد، فقد كانت كفاءة مدرِّ العروة، والتي عُرِّفَت على أنها إطراح الصُّوديوم المُصَحَّح لجرعة مدرِّ العروة أعلى بشكل ملحوظ مع الأسيتازولاميد [14]. كذلك تتماشى نتائج دراستنا مع عددٍ من الدِّراسات التي أُجريت باستخدام الأسيتازولاميد الفموي. في دراسة Imiela وزملائه، وهي دراسةً تجريبيةً وحيدة المركز غير مُعَمَّاة، وعلى الرغم من أنَّ إضافة الأسيتازولاميد (بجرعة فموية 250-500 مغ وفقاً لوزن الجسم مرَّة واحدة يومياً لمدة ثلاثة أيَّام) إلى نظام الإدرار القاعدي في المرضى الذين يعانون من تفاقم قصور القلب المزمن لم تُظهر اختلافاتٍ مهمَّة في إدرار الصُّوديوم وإدرار البول، ولكنها أظهرت توازناً سلبياً للسوائل أكبر في اليومين الثالث والرَّابع. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت مجموعة الأسيتازولاميد انخفاضاً كبيراً في درجات الزلَّة التنفسية في الأيام الثاني والثالث والرابع [18]. أفادت دراسة Kosiorek وزملائها المستقبلية العشوائية أنَّ إضافة الأسيتازولاميد فمويّاً بجرعة 250 مغ إلى العلاج القياسي لمدة ثلاثة أيَّام أدت إلى ارتفاع ملحوظ في إدرار البول بعد 48 ساعة وبعد 72 ساعة، وفقدان الوزن بعد 48 ساعة [87].

من المُرجَّح أن ترجع الآلية إلى قدرة الأسيتازولاميد على تثبيط إعادة امتصاص الصُّوديوم في الأنابيب القريبة وما لذلك من فوائدٍ إضافيةٍ مُختلفة لدى مرضى قصور القلب. أولاً، يعملُ منع إعادة امتصاص الصُّوديوم في الأنابيب القريبة على تعزيز كمية الصُّوديوم والكلور الواصلة إلى البُقعة الكثيفة، ما يؤدي إلى إطلاق أقلَّ للرينين (مما يقلُّ من التَّشبيط العصبي الخلطي). ثانياً، قد تستعيد الببتيدات الدَّاخلية المُدرة للصُّوديوم التي تعملُ في الأنابيب البعيدة خصائصها المُدرة للصُّوديوم مع توصيل المزيد من الصُّوديوم إلى الأنابيب البعيدة. وبالتالي، تتوفَّر كمية أكبر من الصُّوديوم للتَّبادل على مستوى عروة هانله، مما يزيد من تأثير مدرِّات العروة، وخاصةً في حالات سوء تروية الكلية ويؤدي إلى تخفيف أسرع للاحتقان [61].

في دراستنا، تمَّ الحفاظ على الفائدة من العلاج بالأسيتازولاميد فيما يتعلَّق بتخفيف الاحتقان عند التَّخريج من المُستشفى، حيثُ كان لدى المرضى في مجموعة الأسيتازولاميد مع فيوروسيميد متوسطُ

انخفاض أكبر في درجة الاحتقان والوزن عند التّخريج مقارنةً بالمرضى في مجموعة فيوروسيميد لوحده (-4.5 مقابل -3.4، $p<0.001$) (-7.9 كغ مقابل -3.7 كغ، $p<0.001$)، على التوالي. تتماشى نتائج دراستنا مع نتائج تجربة ADVOR حيثُ تخرّجت نسبة أعلى من المرضى الذين تلقوا الأسيتازولاميد الوريدي بدون احتقان مُتبقٍ [15]. وكذلك تتفق مع نتائج دراسة Kosiorek وزملائها التي أظهرت أنّ إضافة الأسيتازولاميد فمويًا بجرعة 250 مغ إلى العلاج القياسي لمدة ثلاثة أيام أدت إلى فقدان الوزن طوال فترة الاستشفاء [87]. إنّ تحقيق التّخفيف النّاجح للاحتقان (السّوء الحظي) له توصية من الدرجة الأولى من المبادئ التّوجيهية الأوروبية والأمريكية لتشخيص وعلاج قصور القلب [2] [88]. ووفقاً لبيانات التجارب السريرية والسجلات، فإنّ أقلية فقط من مرضى ADHF يُحقّقون تخفيفاً للاحتقان في نهاية فترة الدراسة أو يتخرّجون من المُستشفى دون احتقان مُتبقٍ [6] [7] [24] [45]. ونظراً إلى أنّ الاحتقان المُتبقّي مُرتبط بنتائج سلبية، فإنّ التأثيرات المفيدة للعلاج بالأسيتازولاميد مُهمّة. ومن المُرجّح أن تكون حالات تخفيف الاحتقان الأعلى باستخدام الأسيتازولاميد مقارنةً بمدّرات العروة الوريدية لوحدها مُرتبطة بالزيادة المُبكّرة والمُستمرّة في إدرار البول المُرتبطة بإضافة الأسيتازولاميد. تُسلط هذه النّتائج الضّوء على أهميّة استهداف الاحتقان مُبكّراً وبشكل فعّال.

في دراستنا، لم تتوافق إضافة الأسيتازولاميد إلى العلاج بمدّرات العروة بزيادة مُهمّة إحصائيّاً في معدّل الأحداث الكلويّة السيئة (تضاعف مستوى كرياتينين المصل عن القيمة القاعدية والانخفاض بنسبة $\leq 50\%$ في معدّل التّرشيح الكبيبي المقدّر) أو حدوث الاضطرابات الشّارديّة أو هبوط الضّغط مقارنةً بالعلاج بمدّرات العروة الوريدية لوحدها على الرّغم من وجود اتجاه نحو المزيد من الحماض الاستقلابي في مجموعة التّدخّل (6% مقابل 2%، $p=0.307$). هدفت دراسة Mercado وزملائه إلى تقويم سلامة استخدام الأسيتازولاميد الوريدي كمدّر للبول في ADHF. لم تكن هناك فروق بين مجموعة الأسيتازولاميد مع فوروسيميد ومجموعة فوروسيميد وحده في حدوث انخفاض ضغط الدّم، أو الأحداث الكلويّة أو نقص بوتاسيوم الدّم الشّديد. لم تحدث حالات من الحماض الاستقلابي الشّديد في أيّ من

المجموعتين [20]. في تجربة ADVOR، كان معدل حدوث تدهور وظائف الكلية، ونقص بوتاسيوم الدم، وانخفاض ضغط الدم، والأحداث السلبية متشابهة في المجموعتين [15]. في دراسة Kosiorek وزملائها، لم تلاحظ زيادة في مستويات الكرياتينين والواسمات الحيوية الكلوية في البول بين مجموعتي العلاج [87]. تدعم هذه النتائج سلامة إضافة الأسيتازولاميد إلى العلاج القياسي بالمدرات لعلاج قصور القلب الحاد مع انكسار المعاوضة (ADHF).

أظهرت دراستنا أن الأسيتازولاميد مضافاً إلى العلاج بـمدرات العروة، أدى إلى تخفيف الاحتقان بشكل أكبر وأسرع، وترافق بمدة مكوث أقصر في المستشفى. ومع ذلك، لم يختلف خطر الوفاة الناجمة عن أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب (وهي نقطة النهاية الثانوية المركبة) اختلافاً كبيراً بين مجموعتي التجربة. بلغ معدل الوفاة من أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى في مجموعة الأسيتازولاميد 20% بعد 60 يوماً في الدراسة الحالية، وهو معدل أقل مما أفادت به دراسة ADVOR (29.7% بعد 60 يوماً) [15] وأقل من المعدل الذي أبلغت عنه تجربة DOSE متعددة المراكز (50% بعد 60 يوماً)، وهي أكبر تجربة سريرية أجريت حتى الآن لمقارنة جرعات فوروسيميد واستراتيجيات الإعطاء [6]. وأقل مما أبلغت عنه دراسة CARRESS-HF (40% بعد 60 يوماً) [89]. قد يكون ارتفاع معدل تخفيف الاحتقان عند التخرج من المستشفى في دراستنا هو السبب في النتائج الأفضل.

الجدول (24): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

المكان	الدَّرسَةُ الحاليَّةُ	Kosiorek وزملاؤها [87]	ADVOR [15]
سوريا	بولندا	بلجيكا	
2025	2023	2022	
100 مريض	61 مريض	519 مريض	
تجربة سريرية عشوائية مستقبلية غير معممة ثنائية المركز	تجربة سريرية عشوائية مستقبلية وحيدة المركز	تجربة عشوائية مزدوجة التعمية محكومة بالسواغ متعددة المراكز	
جرعة الأسيتازولاميد	500 مغ فموي	250 مغ فموي	500 مغ وريدي
تأثير إضافة الأسيتازولاميد على الاحتقان	تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان بعد 3 أيام من العلاج. الحفاظ على تخفيف الاحتقان عند التخرج من المستشفى. زيادة في الصادر البولي وفقدان الوزن	زيادة في الصادر البولي وفقدان الوزن. الحفاظ على فقدان الوزن عند التخرج من المستشفى	تحقيق التخفيف الناجح للاحتقان بعد 3 أيام من العلاج. الحفاظ على تخفيف الاحتقان عند التخرج من المستشفى. زيادة في الصادر البولي وفقدان الوزن
سلامة استخدام الأسيتازولاميد	لا زيادة مهمة إحصائياً في معدل الأحداث الكلوية السيئة أو حدوث الاضطرابات الشاردية أو الاستقلابية أو هبوط الضغط	لم تلاحظ زيادة في مستويات الكرياتينين والواسمات الحيوية الكلوية في البول	لا زيادة مهمة إحصائياً في معدل الأحداث الكلوية السيئة أو حدوث الاضطرابات الشاردية أو الاستقلابية أو هبوط الضغط
النتائج السريرية لإضافة الأسيتازولاميد	تقصير مدة المكوث في المستشفى	-	تقصير مدة المكوث في المستشفى

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

أدت إضافة الأسيتازولاميد إلى فوروسيميد إلى تحسين معدل التخفيف الناجح للاحتقان في غضون ثلاثة أيام بشكلٍ مهمٍ إحصائياً، وتم الحفاظ على الفائدة من العلاج بالأسيتازولاميد فيما يتعلق بتخفيف الاحتقان عند التخرج من المستشفى. وهذا يشير إلى أن الأسيتازولاميد يُعزّز فعالية المدر في ADHF.

ترافقت إضافة الأسيتازولاميد إلى فوروسيميد بقصر مدة المكوث في المستشفى (6.5 مقابل 8 أيام، $p=0.0002$)، ومع ذلك، لم يختلف خطر الوفاة الناجمة عن أي سبب أو إعادة الدخول إلى المستشفى بسبب قصور القلب (وهي نقطة النهاية الثانوية المركبة) اختلافاً كبيراً بين مجموعتي التجربة.

لم يلاحظ أي اختلافات كبيرة في الأحداث السلبية (الكلى أو الشارديّة أو الاستقلابية أو هبوط الضغط) بين المجموعتين، على الرغم من وجود اتجاه نحو المزيد من الحماض الاستقلابي في مجموعة التدخل (6% مقابل 2%، $p=0.307$).

2-4- المحددات:

لهذه الدراسة عددٌ من القيود. فجميع المرضى الذين شاركوا في التجربة كان لهم قصة للإصابة بقصور القلب المزمن وكانوا يتلقون علاجاً خارجياً طويلاً الأمد بما لا يقل عن 40 مغ من فوروسيميد أو ما يكافئه. وبالتالي، فإن نتائج الاستراتيجية التي اختبرناها قد لا تكون قابلة للتطبيق على مرضى قصور القلب المُشخص حديثاً (de novo). ثانياً، تلقى المرضى في مجموعتي التجربة علاجاً معيارياً بمدّرات العروة. ومن غير المعروف ما إذا كان من الممكن الحصول على نتائج مُماثلة مع أنظمة جرعاتٍ أخرى

من مدرّات العروة أو غيرها من أنواع المدرّات. ثالثاً، ركّزت درجة الاحتقان المُستخدمة في الدّراسة لتقويم نقطة النّهاية الأولى على وجود وذمة في الأطراف السّفليّة، وانصباب الجنّب، والحبّن وهي موجودات تعكس تقويمياً لفرط الحجم بالسّوائل خارج الخليّة بشكلٍ أساسي. رابعاً، شملت عيّنة الدّراسة في المقام الأوّل المرضى الذين يعانون من انخفاض الكسر القذفي ($LVEF \geq 40\%$). قد لا تنطبق النّتائج على المرضى الذين يعانون من كسر قذفي محفوظ ($LVEF < 40\%$) أو أولئك الذين يعانون من سوء وظيفة كلويّة متقدّمة.

3-4- التّوصيات:

- أظهرت الدّراسة أنّ الأسيتازولاميد، عند إضافته إلى فوروسيميد، يُحسّن بشكلٍ كبيرٍ من تخفيف الاحتقان ويُقلّل من مدّة المكوّث في المستشفى لدى مرضى قصور القلب الحادّ مع انكسار المعاوضة (ADHF). يجبُ على الأطبّاء التّفكير في هذه المشاركة في المرضى الذين يعانون من احتقانٍ مُستمرّ على الرّغم من العلاج القياسي بمدّرّات البول.
- بينما لم تجد الدّراسة زيادةً مهمّةً في الأحداث السّلبيّة، كان هناك اتّجاه نحو ارتفاع معدّلات الحُمّاض الاستقلابي الشّديد في مجموعة الأسيتازولاميد. يجبُ على الأطبّاء مراقبة الحُمّاض الاستقلابي ونقص بوتاسيوم الدّم ووظائف الكليّة أثناء العلاج.
- رُغم أنّ الدّراسة تُقدّم رؤية قيّمة حول فعاليّة وأمان الأسيتازولاميد كعلاجٍ إضافيٍّ لمرضى ADHF، فإنّ قيود الدّراسة تُسلّط الضّوء على الحاجة إلى إجراء تجاربٍ عشوائيّةٍ محكمةٍ أكبر حجماً ومُتعدّدة المراكز مع فتراتٍ مُتابعةٍ أطولٍ وتقويماتٍ أكثر شمولاً للنّتائج. ومن شأنٍ مُعالجة هذه القيود أن تُعزّز قاعدة الأدلّة وتزوّد المُمارسة السريريّة بالمعلومات.

المراجع

1. Nussbaumerová B, Rosolová H. Diagnosis of heart failure: The new classification of heart failure. *Vnitr Lek*. 2018; 64: 847 -851.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3599 -3726.
3. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353:2788.
4. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, et al. Acute heart failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11: 173 -185.
5. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):16.
6. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 797-805.
7. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149(2): 209-216.
8. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(2): 137-155.
9. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(1): 54-62.
10. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1872-1882.
11. Zingerman B, Herman-Edelstein M, Erman A, Bar Sheshet Itach S, Ori Y, Rozen-Zvi B, et al. Effect of Acetazolamide on Obesity-Induced Glomerular Hyperfiltration: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137163.
12. An Y, Zhang JZ, Han J, Yang HP, Tie L, Yang XY, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α dependent pathways mediate the renoprotective role of acetazolamide against renal ischemia-reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 32(5): 1151-1166.
13. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol*. 2015; 70(3): 265-273.
14. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(11): 1415-1422.

15. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022; 387(13): 1185–1195.
16. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Acute heart failure: epidemiology, classification, and pathophysiology. The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care, 2nd ed. Oxford. 2015: 459-569.
17. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(11): 1591-1600.
18. Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as Add-on Diuretic Therapy in Exacerbations of Chronic Heart Failure: a Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2017; 37 (12):1175-1181.
19. Martens P, Dauw J, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Augusto SN Jr, et al. Decongestion With Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction: A Prespecified Analysis From the ADVOR Trial. *Circulation*. 2023; 147(3): 201-211.
20. Mercado IS, Putot S, Fertu E, Putot A. Acetazolamide Tolerance in Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *J Clin Med*. 2024; 13(12): 3421.
21. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013; 1(1):1-20.
22. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(6): 544-558.
23. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12): 1123-1133.
24. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(6): 613-625.
25. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(1): 28-35.
26. Ishihara S, Gayat E, Sato N, Arrigo M, Laribi S, Legrand M, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105(12): 971-980.
27. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1736-1788.
28. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163-2196.
29. Hamo CE, O'Connor C, Metra M, Udelson JE, Gheorghide M, Butler J. A Critical Appraisal of Short-Term End Points in Acute Heart Failure Clinical Trials. *J Card Fail*. 2018; 24(11): 783-792.
30. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013; 309(4): 355-363.

31. Fudim M, O'Connor CM, Dunning A, Ambrosy AP, Armstrong PW, Coles A, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(2): 304-314.
32. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries GJ, Riistama JM, Tesanovic A, et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(4): 689-696.
33. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Piñeiro D, Chioncel O, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart.* 2019; 14(3): 197-214.
34. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(7): 665-672.
35. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 1186-1194.
36. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, Ogah OS, Mondo C, Ojji D, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med.* 2012; 172(18): 1386-1394.
37. Sliwa K, Davison BA, Mayosi BM, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J.* 2013; 34(40): 3151-3159.
38. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2016; 37(Suppl.): 11-18.
39. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10(4): 341-349.
40. Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 83:101-111.
41. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(4): 378-388.
42. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(2): 165-169.
43. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(6): 485-495.
44. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 2008; 168(8): 847-854.
45. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(2): 201-208.
46. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, Alderman M, Bonventre JV, Di Pasquale P, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(1):13-24.
47. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014; 42(9): 2109-17.

48. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013; 34(36): 2804-2811.
49. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable hemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(4): 738-747.
50. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023; 44(37): 3627–3639.
51. Chaikijurajai T, Rincon-Choles H, Tang WHW. Natriuretic peptide testing strategies in heart failure: A 2023 update. *Adv Clin Chem*. 2024; 118: 155-203.
52. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016; 37(15): 1244-1251.
53. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(25): 3042-3051.
54. Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(4): 350-352.
55. Brinkley DM Jr, Burpee LJ, Chaudhry SP, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK, et al. Spot Urine Sodium as Triage for Effective Diuretic Infusion in an Ambulatory Heart Failure Unit. *J Card Fail*. 2018; 24(6): 349-354.
56. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(19): 2428-2445.
57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): 147-239.
58. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(6): 715-731.
59. Platz E, Campbell RT, Claggett B, Lewis EF, Groarke JD, Docherty KF, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019; 7(10): 849-858.
60. Simon MA, Schnatz RG, Romeo JD, Pacella JJ. Bedside Ultrasound Assessment of Jugular Venous Compliance as a Potential Point-of-Care Method to Predict Acute Decompensated Heart Failure 30-Day Readmission. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(15): e008184.
61. Linhares GP, Souza Neto JD. Treatment Strategies for Refractory Congestion. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2022; 2(2): 173-181.
62. Kamran H and Tang W. Medical management of acute heart failure. *Faculty Reviews*. 2021; 10: 82
63. Valente M , Voors A , Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *European Heart Journal*. 2014; 35(19): 1284–1293
64. Wussler D, Walter J, et al. Time to diuretic in acute heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2018; 6(8): 722.

65. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2020; 76(4): 1045-1054.
66. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang WH, et al. The Kidney in Congestive Heart Failure: 'are Natriuresis, Sodium, and Diuretics Really the Good, the Bad and the Ugly?'. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(2): 133-142.
67. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985; 102(3): 314-318.
68. Ikeda Y, Ishii S, Maemura K, Oki T, Yazaki M, Fujita T, et al. Association between intestinal edema and oral loop diuretic resistance in hospitalized patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(5): 4067-4076.
69. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(10): 1064-1069.
70. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail*. 2016; 22(10): 753-760.
71. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic Response in Acute Heart Failure-pathophysiology, Evaluation, and Therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(3): 184-192.
72. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination Diuretic Treatment in Severe Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Br Heart J*. 1994; 71(2): 146-150.
73. Lorenz RA, Elwell RJ. Pre-dosing Metolazone with Loop Diuretic Combination Regimens. *Nephrol Nurs J*. 2006; 33(1): 78-79.
74. Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab*. 2021; 47(6): 101285.
75. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation*. 2020; 142(18): 1713-1724.
76. Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, Gewehr DM, Dagostin CS, Fernandes A, et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2023; 112(8): 1044-1055.
77. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: The ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(9): 950-958.
78. Dhont S, Martens P, Meekers E, Dauw J, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Sodium and potassium changes during decongestion with acetazolamide – A pre-specified analysis from the ADVOR trial. *Eur J Heart Fail*. 2023; 25(8): 1310-1319.
79. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, de Bragança AC, Guimarães GV, et al. Hypertonic saline solution for prevention of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 167(1): 34-40.
80. Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M Jr. Treatment of Refractory Hypovolaemic Shock by 7.5% Sodium Chloride Injections. *Lancet*. 1980; 2(8202):1002-1004.
81. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous Restoration of Regional Organ Blood Flow After Severe Hemorrhage: Effect of Small volume

- Resuscitation with Hypertonic-hyperoncotic Solutions. *J Surg Res.* 1990; 49(6): 493-503.
82. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(3):199-208.
 83. Mullens W, Schulze PC, Westphal J, Bogoviku J, Bauersachs J. Great debate: in patients with decompensated heart failure, acetazolamide in addition to loop diuretics is the first choice. *Eur Heart J.* 2023; 44(24): 2159-2169.
 84. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32(1):1-64.
 85. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604-612.
 86. Kataoka H. Acetazolamide as a potent chloride-regaining diuretic: short- and long-term effects, and its pharmacologic role under the 'chloride theory' for heart failure pathophysiology. *Heart Vessels.* 2019; 34(12): 1952-1960.
 87. Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R. Diuretic, natriuretic, and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload: a single-center, prospective, randomized study. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133(12): 16526.
 88. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022; 145(18): 895-1032.
 89. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367(24): 2296-2304

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ بعنوان "دورُ الأسيتازولاميد في قصورِ القلبِ مع انكسارِ المعاوضة وفرطِ الحجم بالسوائل"، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلقُ الحريةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتخذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةِ المعلوماتِ التالية:

- سيتمّ الاطلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطبيِّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذه الدراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيّةِ معلوماتٍ متعلّقةٍ بكَ ذاتِ طابعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدراسةِ، لن يؤثرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنى هذه الورقة.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهَ وكانَ لديّ الفرصةُ لأطرحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُفنيعةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور محمد أمين الخطيب
التوقيع:

اسم الباحث: د. محمد سالم أحمد عبد القادر القطيني
التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:
توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

دور الأسيتازولاميد في قصور القلب مع انكسار المعاوضة وفرط الحجم بالسوائل

د. محمد سالم أحمد عبد القادر القطيني

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
السوابق المرضية والأمراض المرافقة:		
سبب قصور القلب:		
النبض:	الضغط الشرياني الانقباضي:	الضغط الشرياني الانبساطي:
الكسر القذفي البطيني الأيسر (LVEF):		
الوزن عند القبول:		
مرحلة قصور القلب (NYHA):		
تقويم الاحتقان عند القبول:		
درجة الاحتقان:	انصباب جنب:	حبس:
وذمة محيطية:		
التحاليل المخبرية عند القبول:		
صوديوم المصل:	كرياتينين المصل:	eGFR:
بوتاسيوم المصل:		
اليوم الثاني		
الصادر البولي:	الوزن:	درجة الاحتقان:
صوديوم المصل:	بوتاسيوم المصل:	كرياتينين المصل:
eGFR:		
اليوم الثالث		
الصادر البولي:	الوزن:	درجة الاحتقان:
صوديوم المصل:	بوتاسيوم المصل:	كرياتينين المصل:
eGFR:		
صباح اليوم الرابع		
الصادر البولي:	الوزن:	درجة الاحتقان:
صوديوم المصل:	بوتاسيوم المصل:	كرياتينين المصل:
eGFR:		
يوم التخريج		
الوزن:	درجة الاحتقان:	
النتائج الثانوية:		
آثار جانبية خلال فترة العلاج:		
مدة المكوث في المستشفى:		
الوفاة لأي سبب أو إعادة القبول في المستشفى بسبب ADHF في المتابعة لمدة 3 أشهر:		

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Congestion is the main cause of morbidity in patients with heart failure. Treatment of fluid overload is often challenging in everyday clinical practice.

Aim: This study aims to evaluate the efficacy and safety of acetazolamide, carbonic anhydrase inhibitor that reduces proximal tubular sodium reabsorption, as add-on diuretic therapy in patients with acute decompensated heart failure (ADHF)

Materials and methods: This was a double-center prospective randomized unblinded clinical trial, conducted at Al-Mouassat and National University Hospitals, Damascus, Syria during the period between February 2024 and February 2025. Patients hospitalized with ADHF and signs of volume overload, were considered eligible for the study. Patients were randomly assigned to receive either 500 mg oral acetazolamide for 3 days on top of IV furosemide or standard treatment with IV furosemide alone. The primary end point was successful decongestion, defined as the absence of signs of volume overload, within 3 days after randomization and without an indication for escalation of decongestive therapy. Secondary end points included a composite of death from any cause or re-hospitalization for heart failure during 3 months of follow-up. Safety was also assessed.

Results: The study population consisted of 100 patients with 50 (50%) in the acetazolamide group. Successful decongestion occurred in 76% of patients in the acetazolamide group and in 50% in the control group ($P = 0.007$). Acetazolamide treatment was associated with higher cumulative urine output and weight loss, findings consistent with better diuretic efficiency. Acetazolamide treatment was also associated with shortened length of stay (LOS) ($P=0.0002$). The incidence of worsening kidney function, hypokalemia, hypotension, and metabolic acidosis was similar in the two groups. The risk of death from any cause or readmission to hospital for heart failure (the composite secondary endpoint) did not differ significantly between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion: When added to treatment with loop diuretics in patients with acute decompensated heart failure, acetazolamide improves the incidence of successful decongestion and diuretic response, and shortens length of stay. The tolerance profile in patients receiving acetazolamide did not significantly differ from patients receiving furosemide alone.

Keywords: heart failure, congestion, diuretics, acetazolamide, efficacy, safety

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Cardiology

Graduate student preparation

Mhd Salem Alktini

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Amin Al-Khatib

2025– 1446