**Asetazolamid IV Kulp- Diüretiklerine Eklendiğinde ADKY'de Dekonjesyonu Artırır:**

**ADVOR** *(Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload)* **Çalışması**

**ADVOR**, Acetazolamide in Acute Heart Failure (Sunum: 27 Ağustos European Society of Cardiology Congress 2022. Hot Line Session ).

***Ağustos 2022****-* Randomize bir çalışma, standart kulpd diüretiklerine eklenen onlarca yıllık bir ilacın, daha fazla aşırı volüm yüklenmiş akut dekompanse kalp yetersizliği ADKY) hastaların hastaneden 'kuru' taburcu edilmesine potansiyel olarak yardımcı olabileceğini öne sürüyor.

* Çok merkezli çalışmada, olağan bakım IV kulp- diüretiğinin üzerine (eklenen) plaseboya kıyasla intravenöz (IV) asetazolamid alanlarda, "Başarılı" bir dekonjesyon elde etme, yani kalıcı aşırı volum yükü belirtileri olmadan hastaneden ayrılma olasılığı %46 daha fazladır.

500'den fazla hasta ile yapılan bu çalışma, ADKY'li hastalarda majör KY sonuçları üzerinde herhangi bir ilacın, yani asetazolamidin yararını kesin olarak gösteren ilk çalışmadır (*European Society of Cardiology (ESC) Congress 2022 in Barcelona, Spain*).

* Asetazolamid alan hastaların "hastanede kalış süreleri de daha kısaydı, bu sadece yaşam kalitesi üzerinde değil, aynı zamanda sağlık harcamaları üzerinde de büyük bir etkiye sahipti,

**Tamamlayıcı Etkiler?**

ADKY'li aşırı volumhacim yüklenmiş hastaları yönetmeye ilişkin mevcut kılavuzlar, büyük ölçüde klinik gelenekler tarafından yönetilen bir konuda ilk randomize çalışma kanıtlarından bazılarını sağlayan 2011 DOSE çalışmasıdır . Yüksek doz furosemid stratejisiyle görülen avantajlar klinik uygulamaya girmesine yardımcı oldu, ancak DOSE'de bile strateji birçok hasta için tam dekonjesyon sağlamada yetersiz kaldı.

ADVOR raporu, asetazolamidi, Henle kulpundaki kulp-diüretiklerinin fonksiyonuna benzer şekilde proksimal tübüüslde sodyum geri kazanımını azaltan bir karbonik anhidraz inhibitörü olarak tanımladı.

Nefronun farklı segmentlerinde, asetazolamid ve furosemid gibi kulp- diüretikleri potansiyel olarak diüretik "etkinliğini" artıran tamamlayıcı etkilere sahip olabilir.

* Asetazolamid ve plasebo grupları arasındaki dekonjesyon etkisindeki fark başlangıçtan 3. güne kadar tutarlı bir şekilde büyümüştür.
* Ardışık günlerde tedavi etkisinde bir artış oldu. Bu, konjesyonun hem erken hem de agresif bir şekilde tedavi etmenin önemini vurgular.
* Bu etki yakalanamayabilir; başlangıçta agresif davranılmazsa, bu hastalar asla kurutulamazlar.
* Araştırmanın 519 hastasından , asetazolamide atananların %42.2'si ve kontrol grubundakilerin %30.5'inin primer son nokta olan 3 günde başarılı bir dekonjesyona sahip olduğuna karar verildi.
* Başarılı bir dekonjesyon, ödem, plevral efüzyon veya asit gibi aşırı volum yüklenmesi belirtilerinin kalmadığı anlamına geliyordu.
* Araştırma klinik sonuçlar için güçlendirilmiş olmasa da, herhangi bir nedenden ölüm veya KY için yeniden hastaneye yatışın 3 aylık oranları asetazolamid grubunda %29.7 ve kontrol grubunda %27.8 ile benzerdi.araştırma ile ilgili bir keşif analizindeki (exploratory analysis)**\*** tüm nedenlere bağlı ölüm oranı da sırasıyla %15.2 ve %12 ile istatistiksel olarak karşılaştırılabilirdi/yakındı.

**\*** exploratory analysis- İstatistikte, keşifsel veri analizi, genellikle istatistiksel grafikler ve diğer veri görselleştirme yöntemlerini kullanarak temel özelliklerini özetlemek için veri kümelerini analiz etme yaklaşımıdır.

**Dekonjesyon ve Klinik Sonuçlar**

Çalışma, ADKY için yaygın olarak kullanılmayan ancak kolayca bulunabilen bir diüretik olan asetazolamidi test ettiği için dikkate değerdir.

**,…** ilacın reçete edilen bir kulp- diüretik rejimine eklenmesinden 3 gün sonra fayda sağladığını gösterilmiştir**…**

ADVOR'un ölüm oranı için güçlü olmamasına rağmen, artmış dekonjesyonun daha iyi sonuçlara yol açması beklenebilir" ya da en azından böyle bir düzelmenin sinyali kabul edilebilir.

 Test edilen strateji: 1. günde, kulp- diüretikleri maksimum düzeye çıkmadan önce Asetazolamid eklemek olduğu vurgulandı**…**

* Gerçekten de yayınlanan rapor, tüm hastaların, randomizasyondan hemen sonra tek bir bolusta ilk gün verilen oral idame dozunun iki katı IV kulp- diüretikleri aldığını söylüyor.
* Doz, 2. gün ve 3. gün en az 6 saat arayla verilen iki doza bölündü.
* Asetazolamid bolusu veya eşleşen plasebo, her gün doz kulp- diüretiklerinin birinci dozu ile aynı anda uygulandı.

Protokolün 1. günde bir kulp- diüretiği dozu gerektirmesine rağmen, tipik olarak pratikte hastalara günde iki veya üç kez doz verildiği gözlemlendi. Günde bir kez IV diüretik dozu, günde 2 veya 3 kez uygulanan bir programdan daha az etkili olabilir.

*Sonuç olarak* **…** Asetazolamid, kulp- diüretiğine eklendikten sonra daha hızlı dekonjesyon sağlayabilir; bu, pratikte başka türlü sağlanamayacak bir faydadır**…**

*Pratik Uygulama için Mesajlar*

Bu çalışmadan önce, diürezi maksimum kulp- diüretiklerinin ötesinde artırmak için genellikle gerektiğinde bunlara tiyazid diüretik Metolazonu eklenirdi. ADVOR'dan sonra, metolazonun sonuçlar üzerindeki etkisinin de bilinmediği kabul edilerek, bu durumda Asetazolamidi denemek için istekli olunabilir, düşünülebilir.

Yine de, bu strateji her iki ilacı da kombine etmek için , kulp- diüretikleri maksimize edilmeden önce rutin olarak ve önden (Asetazolamid) eklemek yerine, muhtemelen maksimum dozda kulp- diüretiklerinde başarısız olan hastalarla sınırlanacaktır.

Asetazolamidin submaksimal kulp- diüretik dozlarına önceden eklenmesi ADKY'de standart uygulamanın bir parçası haline gelmeden önce, stratejinin güvenliğini doğrulamak için daha büyük bir klinik sonuç çalışmalarından elde edilenler de dahil olmak üzere daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

* ADVOR'dan alınanlar da dahil olmak üzere şimdiye kadarki veriler göz önüne alındığında yani daha genç olanlar, daha az şiddetli veya yeni başlayan kalp yetersizliği ve normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlar gibi ilaçlara yanıt vermesi muhtemel hastalarda tek başına kulp- diüretikleri ile tedavi başarılı bir dekonjesyon için muhtemelen yeterlidir.
* Ancak bu veriler, bir dereceye kadar diüretik direnci olan büyük bir hasta grubu için veya kulp diüretik tedavisine başlangıçta yetersiz bir yanıtı olan hastalarda, daha hızlı dekonjesyon elde etmek için makul bir yardımcı olarak asetazolamidin kullanılmasını önermektedir.
* ADVOR çalışmasına, randomizasyondan en az bir ay önce en az 40 mg furosemid veya eşdeğer dozlarda diğer kulp- diüretikleri ile oral bakımda olan ADKY ve yüksek natriüretik peptit seviyeleri olan aşırı volum yüklenmiş hastalar girmiştir. Belçika'daki 27 merkezde, hastalara İV. Kulp-diüretiğinin üzerinde ya günde bir kez 500 mg'da IV asetazolamid (n = 259) ya da plasebo (n = 260) verildi.
* Primer son nokta için risk oranı (RR [Risk Ratıo]), 3 gün sonra başarılı dekonjesyon, Asetazolamid ve plasebo grupları için 1.46 (%95 GA, 1.17 - 1.82, P < .001) idi.
* Araştırma analizlerinde (exploratory analyses), Asetazolamid ile plasebo karşılaştırmasında, taburcu olan hastalarda başarılı dekonjesyon için RR 1.27'de arttı (%95 GA, 1.13 - 1.43).
* 3 ayda tehlike oranı (HR [Hazard Ratıo]) ne herhangi bir nedenden ölüm için 1,28 (%95 GA, 0,78 - 2,05) ile; ne de 3 ayda KY hastaneye yatış için , 1.07 (%95 GA, 0.71 - 1.59) ile anlamlı bulunmadı.

***SGLT2 İnhibitörlerinin Rolü***

ADVOR, anlaşılır fakat sorunlu olabilir şekilde SGLT2 inhibitörleri alan hastaları çalışmadan hariç tuttu. İlaçlar, anti-hiperglisemik olmayan diğer faydalı özelliklerin yanı sıra idrar söktürücü etkilere sahiptir ve deneme tasarlandıktan sonra bir dizi KY tipi ( tüm EF spektrumlarında, diyabetik olan/olmayan KY) için kılavuzların yönlendirdiği tıpsal tedavide özellikle KYdEF’de “dörtlü tedavinin” temel parçası haline geldi.

Çalışma araştırmacılarına ve yazım editörlerine göre: Hiçbir ADVOR hastasının ilaç kullanmadığı göz önüne alındığında, potansiyel olarak katkı, alt-katkı veya sinerjik olabilecek arka plan SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda asetazolamidin etkinliği hakkında sadece spekülasyon yapılabilir.

SGLT2 inhibitörleri, EMPULSE gibi çalışmalara dayanarak gelecekte ADKY'de kullanılacaktır. SGLT2 inhibitörlerinin ayrıca Asetazolamid vermenin risk-faydasını değiştirip değiştirmediğini bilmek önemli olacaktır.

* SGLT2 inhibitörleri ve asetazolamid kombinasyonu ile ilgili herhangi bir güvenlik sorunu olduğu düşünülmüyor. Diüretik etkilerinin birbirine ekleme olması muhtemeldir. SGLT2 inhibitörleri ve Asetazolamidin her ikisi de proksimal tübüller üzerinde natriüretik ve diüretik etkiler gösterse de, etki biçimleri ve güçleri önemli ölçüde farklıdır.

Mullens W, Dauw, J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, M. Et al.**Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload** (**N Engl J Med.** **Agust 27, 2022 Online basımı.**  DOI: *10.1056/NEJMoa2203094*)

**Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinde Aşırı Volum Yüklenmesinde Asetazolamid**

**Özet**

***Başlarken-*** Proksimal tübüler sodyum geri emilimini azaltan bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin, volum yüklenmesi olan ADKY hastalarında potansiyel olarak daha fazla ve daha hızlı dekonjesyona yol açan kulp- diüretiklerinin etkinliğini artırıp artırmadığı belirsizdir.

***Metodlar-*** Bu çok merkezli, paralel gruplu, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, ADKY'li , klinik volüm yüklenmesi bulguları (yani ödem, plevral efüzyon veya asit) ve mililitrede 1000 pg'den yüksek NT-proBNP seviyesi veya mililitrede 250 pg'den yüksek BNP seviyesi olan hastalar standart intravenöz kulp- diüretiklere eklenen (oral idame dozunun iki katına eşdeğer bir dozda) ya intravenöz Asetazolamid (günde bir kez 500 mg İV.) ya da plasebo almak üzere atandı. Randomizasyon, SVEF'ye göre (≤%40 veya >%40) katmanlara ayrıldı.

* Primer son nokta, randomizasyondan sonraki 3 gün içinde ve dekonjestif tedavinin artırılması için herhangi bir endikasyon olmaksızın volum yüklenmesi bulgularının olmaması olarak tanımlanan başarılı dekonjesyondu.
* Sekonder Sekonder son noktalar, 3 aylık takip sırasında herhangi bir nedenden ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle yeniden hastaneye yatmanın bir bileşimini içeriyordu. Güvenlik de değerlendirildi.

***Sonuçlar-*** Toplam 519 hastaya randomizasyon uygulandı.

* Asetazolamid grubunda 256 hastanın 108'inde (%42.2) ve plasebo grubunda 259 hastanın 79'unda (%30.5) başarılı dekonjesyon meydana geldi (risk oranı, 1.46; %95 güven aralığı [CI] , 1,17 ila 1,82; P<0,001).
* Asetazolamid grubunda 256 hastanın 76'sında (%29.7) ve plasebo grubunda 259 hastanın 72'sinde (%27.8) KY nedeniyle herhangi bir nedenden ölüm veya yeniden hastaneye yatışı meydana geldi HR( hazard ratıo [tehlike oranı], 1.07; %95 GA, 0.78 ila 1.48).
* Asetazolamid tedavisi, daha yüksek kümülatif idrar çıkışı ve natriürez ile ilişkiliydi, bulgular daha iyi diüretik etkinliği ile uyumluydu.
* Kötüleşen böbrek fonksiyonu, hipokalemi, hipotansiyon ve advers olayların insidansı iki grupta benzerdi.

***Karar-*** ADKY'li hastalarda l Kulp- diüretik tedavisine Asetazolamid eklenmesi, daha yüksek başarılı dekonjesyon insidansı ile sonuçlanmıştır (ClinicalTrials.gov number, **NCT03505788.**