.

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload-ADVOR Trial

Dr. Duygu İnan

Dr. Duygu İnan

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kardiyoloji Bölümü

Akut kalp yetersizliği; acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, hayatı tehdit eden bir durumdur. En yaygın formu, başvuruların %70'ini oluşturan akut dekompanse kalp yetersizliğidir. Loop diüretikleri ile intravenöz tedavi, hızlı dekonjesyon için kılavuzlarca önerilmektedir. Ancak çoğu hastada kötü sonlanımın güçlü bir göstergesi olan rezidüel konjesyon tedaviye rağmen devam etmektedir. Sıralı diüretik tedavi, daha etkili bir dekonjestif strateji olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, optimal ilaçlar, dozlama programı ve uygulama yolu hakkında kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Asetazolamid, renal proksimal tübülde sodyum ve bikarbonat iyonu emilimini engelleyen bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. En az 70 yıldır kullanımda olan asetazolamid, günümüzde ameliyattan sonra göz içi basıncı artışı, glokom, ilaca bağlı ödem ve irtifa hastalığı tedavisinde FDA onaylıdır. Asetazolamidin, volüm yüklenmesi ile başvuran, akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda, potansiyel olarak daha fazla ve daha hızlı dekonjesyona yol açarak loop diüretiklerinin etkinliğini artırıp artırmadığı belirsizdir. Bu çalışmada, akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda, intravenöz (IV) loop diüretiğe eklenen IV asetazolamidin, erken başarılı dekonjesyon insidansına etkisi araştırılmıştır.

ADVOR çalışması, çok merkezli, randomize, paralel gruplu, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya, Belçika'daki 27 merkezden, akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan 519 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 78 ve %63' ü erkektir. Yaklaşık üçte ikisinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) ve üçte birinde düşük ejeksiyon fraksiyonlu (HFrEF) ile kalp yetersizliği vardır. Başvuru sırasında, hastalarda en az bir klinik volüm yüklenmesi belirtisi (asit, plevral efüzyon veya ödem gibi) ve yüksek natriüretik peptit seviyeleri (N-terminal pro–B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) >1000 pg/mL veya BNP >250 pg/mL) mevcuttu. Ayrıca randomizasyondan ≥1 ay önce, 40 mg furosemid, 20 mg torsemid, 1 mg bumetanid veya daha fazla oral idame tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 1:1 şeklinde IV bolus asetazolamid (günde 500 mg, n = 259) veya plaseboya (n = 260) randomize edilmiştir. Oral loop diüretikleri, bölünmüş dozlara göre oral idame dozunun iki katı olacak şekilde intravenöz olarak verilmiştir. Hastalara, her gün ilk doz loop diüretikleri ile eşzamanlı olarak asetazolamid veya plasebo verilmiştir. Asetazolamid ile idame tedavi, sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü (SGLT2i) tedavisi, sistolik kan basıncının <90 mm Hg olması, tahmini glomerüler filtrasyon hızı <20 mL/dak/1.73 m2, indeks hastanede yatış sırasında >80 mg IV furosemid eşdeğeri doz ile tedavi ihtiyacı çalışmanın dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 3 gün içinde hacim yüklenmesi belirtilerinin olmaması ve dekonjestif tedavinin artırılması için herhangi bir endikasyon olmaksızın başarılı dekonjesyon olarak belirlenmiştir. İkincil son noktalar, 3 aylık takip sırasında herhangi bir nedenden ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle yeniden hastaneye yatmanın bir bileşimini içeriyordu. Ayrıca güvenlik sonlanımları da incelenmiştir.

Asetazolamid grubunda 256 hastanın 108'inde (%42.2) ve plasebo grubunda 259 hastanın 79'unda (%30.5) başarılı dekonjesyon elde edilmiştir (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) kalp yetmezliği nedeniyle ölüm veya yeniden hastaneye yatış meydana gelmiştir (tehlike oranı, 1.07; %95 GA, 0.78 ila 1.48). Asetazolamid tedavisi, daha yüksek kümülatif idrar çıkışı ve natriürez ile ilişkili, bulgular daha iyi diüretik etkinliği ile uyumlu tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresi IV asetazolamid grubunda 8.8 gün ve plasebo grubunda 9.9 gün olarak tespit edilmiştir (p = 0.016). Renal fonksiyonlarda bozulma (%2.7'ye karşı %0.8, p = 0.10), hipokalemi (%5.5'e karşı %3.9, p = 0.39), hipotansiyon (%6,6'ya karşı %3,5, p = 0,11) gibi advers olayların insidansı iki grupta benzer saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda, IV loop diüretiklere ek olarak IV asetazolamid tedavisinin, plaseboya kıyasla, randomizasyondan sonraki 3 gün içinde önemli ölçüde daha başarılı dekonjesyon sağladığını göstermiştir. Asetazolamid alan hastaların advers olay oranında anlamlı bir fark olmaksızın, daha kısa hastanede kalış süresine sahip olduğu görülmüştür. ADVOR, akut kalp yetersizliğinde klinik olarak önemli, ilgili son noktalara ilişkin olumlu bir sonuç gösteren ilk çalışmadır. Daha önce yapılan büyük çaplı tek çalışma olan DOSE çalışmasında ise, dekonjesyonu olan, hastanede yatan kalp yetmezliği hastalarında loop diüretik stratejileri değerlendirilmiştir. DOSE çalışmasında hastaların sadece %15'i, furosemid ile 72 saatlik tedaviden sonra “kuru” ve klinik konjesyonu gerilemiş olarak kabul edilmiştir. DOSE çalışması ile karşılaştırıldığında; ADVOR'da, IV asetazolamid ve loop diüretik kullanımı 72 saat sonra %46 daha yüksek başarılı dekonjesyon oranı ile ilişkilidir, bu da asetazolamid grubunda %42.2'lik bir başarı oranına karşılık plasebo grubunda %30,5'lik bir başarı oranına karşılık gelmektedir. Bulgular, önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda genel olarak tutarlı tespit edilmiştir. Bu olumlu sonuçların yanında, çalışmanın popülasyonunun nispeten küçük olması, diğer ırk/etnik gruplar arasında genellenebilirliği sınırlayabilecek şekilde yalnızca Belçika'da gerçekleştirilmesi ve eşzamanlı SGLT2i kullanımının hariç tutulması çalışmanın temel sorunlarıdır. SGLT2i'nin renal proksimal tübül seviyesinde de işlev gördüğü göz önüne alındığında, asetazolamidin SGLT2i ile birlikte etkinliği bilinmemektedir ve daha fazla çalışma

gerektirecektir. Bununla birlikte, başarılı ve hızlı dekonjesyona sağlamak, akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda hekimleri karşılaştığı temel sorundur. Rezidü konjesyon, taburculuk sonrası olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk ile birliktedir. ADVOR çalışması, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda dekonjesyon sağlamak için IV asetazolamid kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır.