

Η χρήση της ακεταζολαμίδης για την αποσυμφόρηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια: Αναθέρμανση μιας παλιάς σχέσης;

ΧΡΗΣΤΟΣ Ι. ΚΑΠΕΛΙΟΣ¹, ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΜΠΟΝΙΟΣ²,
ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ², ΣΤΑΥΡΟΣ Γ. ΔΡΑΚΟΣ¹

¹ Cardiovascular Medicine Department, University of Utah Hospital, Salt Lake City, UT, USA

² Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας και Μεταμόσχευσης Καρδιάς, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιακή ανεπάρκεια, ακεταζολαμίδα, διουρητικά

Επικοινωνία

Χρήστος Ι. Καπέλιος
Cardiovascular Medicine Department
University of Utah Hospital
Salt Lake City, UT, USA
email: chriskapel@hotmail.com

Η ακεταζολαμίδα αναστέλλει την επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο του νεφρώνα. Πρόσφατα δεδομένα από μικρές σειρές ασθενών υποστηρίζουν μια μέτρια αύξηση της διούρησης/νατριούρησης με την προσθήκη της ακεταζολαμίδης στα διουρητικά της αγκύλης.

Η μελέτη ADVOR ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη που διερεύνησε την υπόθεση του εάν η ενδοφλέβια ακεταζολαμίδα χορηγούμενη επιπλέον ενός προκαθορισμένου πρωτοκόλλου ενδοφλεβίων διουρητικών της αγκύλης θα βελτίωνε την αποσυμφόρηση ασθενών με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας (ΟΚΑ). Η μελέτη συμπεριέλαβε 519 ασθενείς με ΟΚΑ, ένα τουλάχιστον σημείο συμφόρησης, σταθερή από το στόματος δόση διουρητικών της αγκύλης ≥ 1 mg βουμετανίδης (ή ισοδυνάμου) και αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων. Σημαντικά κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ταυτόχρονη λήψη αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT-2), η χρήση ενός διουρητικού μη προβλεπόμενου από το πρωτόκολλο, η συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg and και το εκτιμώμενο GFR < 20 mL/min/1,73m².

Η χορήγηση ακεταζολαμίδης φάνηκε να σχετίζεται με αύξηση της επέλευσης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της επιτυχούς αποσυμφόρησης (λόγος πιθανοτήτων: 1,46; 95% όρια αξιοπιστίας, 1,17- 1,82; $P < 0,001$). Η χρήση ακεταζολαμίδης δεν σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων, με εξαίρεση τη συχνότητα της υποκαλιαιμίας στις 90 ημέρες, η οποία ήταν υψηλότερη στην ομάδα της ακεταζολαμίδης (23,4% έναντι 14,7%, $P = 0,0134$).

Η πλειονότητα των νοσηλειών για οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας (ΟΚΑ) οφείλονται στην υπερφόρτωση όγκου.¹ Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης ως το πρώτο βήμα στην ανακούφιση των σχετικών συμπτωμάτων και ση-

μείων,^{2,3} με καθοδήγηση για την άμεση αύξηση της δόσης των διουρητικών της αγκύλης ή την προσθήκη ενός δεύτερου διουρητικού σε περίπτωση που η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής. Δυστυχώς, τα τελευταία δεδομένα που έχουμε καταδεικνύουν ότι το 1/3 των νοσηλευόμενων ασθενών για ΟΚΑ λαμβάνουν εξιτήριο από το νοσοκομείο με παρουσία υπολειπόμενης συμφόρησης, γεγονός που επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνυσή τους.^{1,4} Ωστόσο, οι πρόσφατες μελέτες που διερεύνησαν προσεγγίσεις για να μεγιστοποιήσουν την αποσυμφόρηση σε ασθενείς με ΟΚΑ ήταν ουδέτερες.⁵⁻⁷

Η ακεταζολαμίδη, η οποία χρησιμοποιείται από το 1952, αναστέλλει την επαναρρόφηση Na⁺ στο εγγύς σωληνάριο του νεφρώνα.⁸ Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ακεταζολαμίδη μπλοκάρει την επαναρρόφηση Na⁺ και στον άπω νεφρώνα και βελτιώνει τη νεφρική αιματική ροή.⁸ Η ακεταζολαμίδη από μόνη της είναι ένα ασθενές διουρητικό και οι κλινικές της εφαρμογές έχουν περιοριστεί σε ειδικές καταστάσεις, όπως η νόσος του υπομέτρου και το γλαύκωμα.⁹ Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα από μικρές σειρές ασθενών έδειξαν μια μέτρια αύξηση της διούρησης/νατριούρησης με την προσθήκη της ακεταζολαμίδης στα διουρητικά της αγκύλης.^{10,11}

Η μελέτη ADVOR ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη που διενεργήθηκε στο Βέλγιο.¹² Η μελέτη συμπεριέλαβε 519 ασθενείς με ΟΚΑ, τους οποίους τυχαιοποίησε ώστε να λάβουν ενδοφλέβια ακεταζολαμίδη (500 mg άπαξ ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο επιπλέον ενός προκαθορισμένου πρωτοκόλλου ενδοφλεβίων διουρητικών της αγκύλης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιτυχής αποσυμφόρηση εντός 3 ημερών από την τυχαιοποίηση χωρίς την παρουσία κάποιας ένδειξης για την εντατικοποίηση της αποσυμφορητικής αγωγής.

Τα κριτήρια εισόδου περιελάμβαναν την ηλικία >18 ετών, την εισαγωγή στο νοσοκομείο με ΟΚΑ με την παρουσία τουλάχιστον ενός σημείου συμφόρησης (> ίχνος οιδήματος κάτω άκρων, πλευριτική συλλογή ή ασκίτης), θεραπεία συντήρησης προ της εισαγωγής με από του στόματος διουρητικά αγκύλης σε δόση ισοδύναμη ≥ 1 mg βουμετανίδης για ≥ 1 μήνα από την ένταξη και τιμές NT-proBNP/BNP πλάσματος >1000/250

ng/mL κατά την διαλογή. Τα μείζονα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν την ταυτόχρονη λήψη αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT-2), τη χρήση ενός διουρητικού εκτός των προβλεπόμενων από το πρωτόκολλο (εξαίρεση αποτελούσαν οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης), τη συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg and και το εκτιμώμενο GFR <20mL/min/1,73m².

Κατά τη διάρκεια των 72 ωρών της ενεργού φάσης της μελέτης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επήλθε στο 42,2% των ασθενών που ελάμβαναν ακεταζολαμίδη έναντι 30,5% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων: 1,46; 95% όρια αξιοπιστίας 1,17-1,82; P<0,001). Τα αποτελέσματα αυτά ίσχυαν σε διάφορες προκαθορισμένες υπο-ομάδες με εξαίρεση τους ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος διουρητικά αγκύλης σε δόση >60 mg ημερησίως σε ισοδύναμο φουροσεμίδης και οι οποίοι φάνηκε να έχουν μικρότερο όφελος με την ακεταζολαμίδη συγκριτικά με τους ασθενείς με δόση ≤ 60 mg ημερησίως.

Το προκαθορισμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία της ολικής θνητότητας και της επανανοσηλείας για ΚΑ δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων, παρά την αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση θανάτων στο τρίμηνο της παρακολούθησης στην ομάδα της ακεταζολαμίδης (39 [15,2%] έναντι 31 [12,0%], σχετικός κίνδυνος: 1,28; 0,78-2,05). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τους δείκτες ποιότητας ζωής, όπως μετρήθηκαν με το ερωτηματολόγιο EuroQoL-5D. Η ακεταζολαμίδη σχετιζόταν με σημαντικά βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (8,8 έναντι 9,9 ημέρες; 0,89; 0,81-0,98).

Μεταξύ των άλλων αποτελεσμάτων της μελέτης, η συνολική διούρηση και νατριούρηση το πρωινό της ημέρας 3 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα της ακεταζολαμίδης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Από την πλευρά της ασφάλειας, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων στην επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων, με εξαίρεση τη συχνότητα της υποκαλιαιμίας στις 90 ημέρες, η οποία παραδόξως ορίστηκε ως K⁺ ορού $\leq 3,0$ mmol/l και ήταν υψηλότερη στην ομάδα της ακεταζολαμίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου (23,4% έναντι 14,7%, P=0,0134).

Η ADVOR είναι μια σημαντική μελέτη. Είναι μια αρκετά μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη αποσυμφόρησης σε ασθενείς με ΟΚΑ, η οποία ήταν θετική ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της με λόγο πιθανοτήτων 1,46 και έδειξε ότι η χρήση ενδοφλέβιας ακεταζολαμίδης ήταν σχετικά ασφαλής. Ωστόσο, το βασικό ζήτημα που προκύπτει είναι το εάν τα αποτελέσματα της ADVOR αλλάζουν την κλινική πράξη.

Μια συζήτηση των αδυναμιών της μελέτης έχουν ιδιαίτερη αξία προς την κατεύθυνση αυτή.¹⁴ Αρχικά, η συμφόρηση στη μελέτη ορίστηκε με περιορισμένα κριτήρια, καθότι αξιολογήθηκαν μόνο η παρουσία οιδήματος, πλευριτικής συλλογής και ασκίτη, αλλά όχι άλλα συνήθη συμπτώματα και σημεία υπερφόρτωσης όγκου, όπως η δύσπνοια, η ορθόπνοια και η διάταση των σφαγιτιδών. Ο περιορισμός αυτός μπορεί να εξηγήσει το γιατί λιγότεροι ασθενείς λειτουργικού σταδίου NYHA IV εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή σε σχέση με άλλες, παλιότερες μελέτες ΟΚΑ. Για παράδειγμα, η ορθόπνοια ήταν παρούσα σε >85% των ασθενών στις μελέτες DOSE, ROSE και ATHENA-HF.^{6,7,13}

Τα ίδια περιορισμένα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογήσουν την αποσυμφόρηση στη συγκεκριμένη μελέτη. Επομένως, σε ένα υποθετικό σενάριο, ένας ασθενής που μετά τη θεραπεία είχε ίχνος οιδήματος κάτω άκρων, χωρίς ασκίτη ή πλευριτική συλλογή θα θεωρείτο αποσυμφορημένος για τη μελέτη, ακόμα και αν συνέχιζε να έχει δύσπνοια ή/και διάταση σφαγιτιδών. Η χρήση των περιορισμένων αυτών κριτηρίων είναι δυνατό να οδήγησε στα πολύ υψηλά ποσοστά επιτυχούς αποσυμφόρησης στις 72 ώρες που παρατηρήθηκαν στην ADVOR (33% στην ομάδα ελέγχου και 45% στην ομάδα παρέμβασης) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά στο σκέλος της υψηλής δόσης διουρητικών της μελέτης DOSE (18% στις 72 ώρες) και στο σκέλος φαρμακευτικής παρέμβασης της μελέτης CARRESS-HF (9% στις 96 ώρες).^{5,13}

Το πρωτόκολλο αποσυμφόρησης της ADVOR δεν επέτρεπε την εντατικοποίηση της διουρητικής αγωγής πριν από την ημέρα 3 της μελέτης, στρατηγική που είναι λιγότερο επιθετική σε σχέση με άλλες μελέτες αποσυμφόρησης στην ΟΚΑ και με την προτεινόμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες (Πίνακας 1).^{2,3}

Πίνακας 1.

Πρωτόκολλα χρήσης διουρητικών των κυριότερων μελετών αποσυμφόρησης στην ΟΚΑ

Μελέτη*, Τος συγγραφέας, Έτος	Πρωτόκολλα αποσυμφόρησης
ADVOR ⁸ , Mullens, 2022	Ημερήσια δόση ενδοφλέβιων διουρητικών της αγκύλης = 2 φορές την από του στόματος δόση προ της εισαγωγής για τις ημέρες 1 και 2. Το πρωινό της ημέρας 3 η εντατικοποίηση της αγωγής ήταν υποχρεωτική εφόσον ο ασθενής παρέμενε συμφορημένος και ο στόχος της διούρησης (αθροιστική διούρηση για τις 2 πρώτες ημέρες >3,5 λίτρα) δεν είχε επιτευχθεί. Η εντατικοποίηση μπορούσε να περιλαμβάνει το διπλασιασμό της δόσης του διουρητικού της αγκύλης, την προσθήκη 50 mg από του στόματος χλωροθαλιδόνης ή την υπερδιήθηση με τη χρήση του τεχνητού νεφρού.
DOSE ¹³ , Felker, 2011	Ημερήσια δόση ενδοφλέβιων διουρητικών της αγκύλης = 2,5 φορές την από του στόματος δόση προ της εισαγωγής για τις πρώτες 72 ώρες. Στις 48 ώρες ο θεράπων ιατρός μπορούσε να αλλάξει τη δόση των διουρητικών με βάση την κλινική ανταπόκριση (αύξηση της δόσης κατά 50%, διατήρηση της ίδιας δόσης, διακοπή της ενδοφλέβιας αγωγής και αλλαγή σε από του στόματος διουρητικά).
CARRESS-HF ⁵ , Bart, 2012	Προκαθορισμένος αλγόριθμος χορήγησης διουρητικών με βάση την καθημερινή ανταπόκριση του ασθενούς με τη μέγιστη θεραπεία να περιλαμβάνει ημερήσια δόση ενδοφλέβιας φουροσεμίδης 800 mg σε συνδυασμό με 10 mg από του στόματος μετολαζόνης.
ROSE ⁶ , Chen, 2013	Ημερήσια δόση ενδοφλέβιων διουρητικών της αγκύλης = 2,5 φορές την από του στόματος δόση προ της εισαγωγής και ως και 600 mg ημερησίως για τις πρώτες 24 ώρες. Η χρήση άλλων φαρμάκων όπως και η τροποποίηση της δόσης των διουρητικών μετά τις 24 ώρες ήταν στη διακριτική ευχέρεια των ερευνητών.
ATHENA-HF ⁷ , Butler, 2017	Η χρήση και η δόση όλων των φαρμάκων εκτός της σπιρονολακτόνης, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών της αγκύλης, ήταν στη διακριτική ευχέρεια των ερευνητών

* Περιλαμβάνονται οι ομάδες ελέγχου των μελετών με εξαίρεση τη μελέτη DOSE για την οποία απεικονίζεται η ομάδα της υψηλής δόσης διουρητικών της αγκύλης, καθότι προσεγγίζει καλύτερα τη συνήθη κλινική πρακτική και τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνεπώς, η διούρηση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ελέγχου της ADVOR σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου των αντίστοιχων μελετών αποσυμφόρησης στην ΟΚΑ (Πίνακας 2).^{5-7,12,13}

Πίνακας 2.				
Διούρηση, απώλεια σωματικού βάρους και επιτυχής αποσυμφόρηση των κυριότερων μελετών αποσυμφόρησης στην ΟΚΑ *				
Μελέτη**, 1ος συγγραφέας, Έτος	N	Διούρηση	Απώλεια σωματικού βάρους	Ποσοστό αποσυμφορημένων ασθενών
ADVOR ¹² , Mullens, 2022	260	Αθροιστική διούρηση το πρωινό της ημέρας 3: 4,1 ± 1,8 λίτρα	Δεν αναφέρεται	33,2% στις 72 ώρες
DOSE ¹³ , Felker, 2011	157	Καθαρή*** απώλεια ύδατος στις 72 ώρες: 4,9 ± 3,5 λίτρα	Στις 72 ώρες: 3,9 ± 3,9 κιλά	18% στις 72 ώρες
CARRESS-HF ⁵ , Bart, 2012	94	Αθροιστική διούρηση μετά τη 2η ημέρα ≈ 6,1 λίτρα	Στις 96 ώρες: 5,5 ± 5,1 kg	9% στις 96 ώρες
ROSE ⁶ , Chen, 2013	119	Αθροιστική διούρηση μετά από 48 ώρες: 5,5 ± 2,2 λίτρα	Στις 72 ώρες: 3,5 κιλά (2,9;4,1)	Δεν αναφέρεται
ATHENA-HF ⁷ , Butler, 2017	178	Καθαρή αθροιστική απώλεια ύδατος στις 48 ώρες: 2,3 λίτρα (1,2;4,1)	Στις 96 ώρες: 2,8 kg (0,8;5,1)	Δεν αναφέρεται

* Οι τιμές παριστούν μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και διάμεση τιμή (1ο;3ο τεταρτημόριο)
 ** Περιλαμβάνονται οι ομάδες ελέγχου των μελετών με εξαίρεση τη μελέτη DOSE για την οποία απεικονίζεται η ομάδα της υψηλής δόσης διουρητικών της αγκύλης, καθότι προσεγγίζει καλύτερα τη συνήθη κλινική πρακτική και τις κατευθυντήριες οδηγίες.
 *** Διούρηση-πρόσληψη υγρών

Στην ADVOR δεν αναφερόταν η απώλεια βάρους, παρότι ήταν στα προκαθορισμένα σημεία της μελέτης και αποτελεί συνήθη δείκτη επιτυχούς αποσυμφόρησης στην καθημερινή κλινική πράξη και σε προηγούμενες μελέτες.¹⁵

Επιπλέον, η προβλεπόμενη από το πρωτόκολλο της ADVOR μέγιστη δόση ενδοφλέβιων διουρητικών αγκύλης (10 mg βουμετανίδης/200 mg φουροσεμίδης) και η διακοπή των θειαζιδικών διουρητικών κατά τη διάρκεια της ενεργού

φάσης της δεν επέτρεψαν τη σύγκριση της ακεταζολαμίδης με υψηλότερες δόσεις διουρητικών της αγκύλης που συχνά χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ή/και με την προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού, που είναι μια συνήθης πρακτική στους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η ακεταζολαμίδα έδειξε να έχει μικρότερο όφελος στην υπο-ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν υψηλότερες δόσεις από του στόματος διουρητικών προ της εισαγωγής, ενώ περιορίζει και τις κλινικές προεκτάσεις της μελέτης, εφόσον οι υψηλότερες δόσεις διουρητικών της αγκύλης μόνες ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά χρησιμοποιούνται συχνά για να υπερκεράσουν την αντίσταση στα διουρητικά.

Θα πρέπει να τονιστεί επίσης ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς στη μελέτη ήταν Καυκάσιες φυλής, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε άλλες φυλετικές ομάδες.

Τέλος, οι ασθενείς που ελάμβαναν SGLT-2 αναστολείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, πρακτική που δεν αντικατοπτρίζει την ισχύουσα βέλτιστη κλινική πρακτική και εγείρει αβεβαιότητα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ακεταζολαμίδης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τα φάρμακα αυτά.¹⁶ Επομένως, χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα για την αξία της χρήσης της ακεταζολαμίδης σε συνδυασμό με SGLT-2 αναστολείς ή/και θειαζιδικά διουρητικά σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης.

Ανεξάρτητα από τις αδυναμίες και τους περιορισμούς της, η ADVOR είναι μια σημαντική μελέτη που τονίζει την ανάγκη για τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες στην ΟΚΑ. Στο μεσοδιάστημα, η ακεταζολαμίδα μπορεί να θεωρείται ως μια συμπληρωματική των διουρητικών της αγκύλης αποσυμφορητική αγωγή στην ΟΚΑ και αναμένεται με ενδιαφέρον να δούμε ποια θα είναι τελικά η θέση της στο μέλλον στον αλγόριθμο των αποσυμφορητικών θεραπειών.

Βιβλιογραφία

1. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, Lainscak M, Ponikowski P, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, Coats AJS, Lund LH; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1338-52.
2. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 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 J Heart Fail.* 2022;24:4-131.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-e421.
4. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, Damman K, Pérez-Calvo JI, Voors AA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185-91.
5. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304.
6. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533-43.
7. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, Mann DL, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, Redfield MM, Tang WHW, Whellan DJ, Shah M, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E; National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:950-8.
8. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1591-1600.
9. Tang WHW, Kiang A. Acute Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: from Dogmas to Advances. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:143.
10. Imiela T, Budaj A. Acetazolamide as add-on diuretic therapy in exacerbations of chronic heart failure: a pilot study. *Clin Drug Investig.* 2017;37:1175-81.
11. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, Tang WHW, Droogne W, Mullens W. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1415-22.
12. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S,

- Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Droogne W, Ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
13. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
 14. Kapelios CJ, Drakos SG, Fang JC. Acute Decompensated Heart Failure, Volume, and Acetazolamide. *N Engl J Med*. 2022;387:2486.
 15. Acetazolamide in Decompensated Heart Failure With Volume Overload (ADVOR) (Advor). Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505788>
 16. Felker GM. New Decongestion Strategies in an Evolving Heart Failure Landscape. *N Engl J Med*. 2022;387:1231-3.