

STRESZCZENIE

Ostra niewydolność serca (ang. acute heart failure – AHF), niezależnie od postępu współczesnej medycyny, stanowi duże wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej z uwagi na złożoną, nie w pełni poznaną patofizjologię, wyjątkowo heterogenną prezentację kliniczną oraz częstość występowania. Nie bez znaczenia pozostaje wysoka śmiertelność i wskaźnik ponownych hospitalizacji u chorych z AHF. Pomimo dynamicznego rozwoju farmakoterapii, leczenia interwencyjnego oraz zauważalnego postępu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, w AHF nie dokonał się istotny przełom, a przeprowadzone badania nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Nadal nie dysponujemy strategią leczenia o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie w tej wymagającej populacji. Jednym z problemów, który stoi u podłoża trudności w diagnostyce i leczeniu AHF jest niejednorodna prezentacja kliniczna oraz wielochorobowość.

Zastój stanowi najczęstszy objaw w AHF, a jego eliminacja jest kluczowym celem terapeutycznym. Należy przy tym pamiętać, że realizacja tego celu terapeutycznego powinna opierać się na precyzyjnym fenotypowaniu chorych. Zastój może być rezultatem akumulacji płynów lub ich redystrybucji, co może skutkować pogorszeniem perfuzji nerkowej i w zasadniczy sposób prowadzić do rozwinięcia zespołu sercowo-nerkowego, a w konsekwencji do niewydolności wielonarządowej. Użycie standardowej terapii w postaci diuretyków pętlowych często jest niewystarczające, ponadto może wiązać się z wystąpieniem niekorzystnego zjawiska oporności diuretycznej.

Od wielu lat postuluje się o korzystnym wpływie skojarzenia standardowej terapii moczopędnej obejmującej diuretyki pętłowe z inhibitorem anhidrazy węglanowej –ACTZ, działającym w obrębie cewki proksymalnej nefronu. Zwiększona resorpcja sodu w kanaliku proksymalnym w AHF sprzyja retencji wody i zwiększeniu ciśnienia hydrostatycznego krwi, co powoduje przechodzenie płynu z naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej. Dlatego też skojarzenie terapii z ACTZ może być pożyteczne z uwagi na różne, atrakcyjne mechanizmy działania leku w uzyskaniu skutecznej eliminacji przewodnienia, rozumianej jako efektywna diureza i natriureza, a także w przeciwdziałaniu niekorzystnej w AHF dyschloremii.

Efektywna diureza jest istotnie zależna również od czasu wdrożenia leczenia. Interesującym miernikiem zmiany stanu objętości wewnątrznaczyniowej, świadczącej o tempie odwadniania podczas terapii moczopędnej jest HC, będąca wynikiem usuwania płynu z kompartymentu wewnątrznaczyniowego. W rezultacie ocena związku czasowego HC (wczesna vs. późna HC) podczas intensywnej terapii diuretycznej w trakcie hospitalizacji, może dostarczyć wnikliwych wniosków na temat późniejszej oceny rokowania w AHF.

Celem prowadzonych prac była ocena efektywności i bezpieczeństwa strategii terapeutycznych w skutecznej eliminacji nadmiaru sodu i wody w AHF. Weryfikacji poddano hipotezę o potencjalnej skuteczności leczenia diuretycznego skojarzonego z doustnym ACTZ w eliminacji przewodnienia u pacjentów z AHF, w kontekście efektu diuretycznego, natriuretycznego oraz dyschloremii, z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa terapii i porównania ze standardową terapią diuretyczną. Kolejną hipotezą była ocena rokowniczego znaczenia wczesnej HC w przebiegu terapii diuretycznej w AHF.

W publikacji o charakterze przeglądowym *“Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology”* poruszono problematykę zespołu sercowo - nerkowego. Omówiono funkcję nerek z punktu widzenia patofizjologii obserwowanej w niewydolności serca. Przedstawiono rolę poszczególnych segmentów nefronu w homeostazie wodno-elektrolitowej w AHF, opisano fenotypy zespołów sercowo-nerkowych. Dodatkowo zwrócono uwagę na istotne z klinicznego punktu widzenia różnicowanie „pseudo-WRF” i „true-WRF”, prognostyczną rolę monitorowania natriurezy w AHF oraz biomarkerów wykorzystywanych w diagnostyce AKI. Przedstawiono także perspektywę szczegółowej klasyfikacji diuretyków w oparciu o monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu i w moczu oraz podkreślono potrzebę rozszerzenia koncepcji zespołu sercowo-nerkowego.

W drugiej pracy pt. *„The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volumeoverload. A single center, prospective, randomized study”* weryfikacji poddano hipotezę o korzystnym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętlowy i doustny ACTZ w porównaniu do standardowej terapii diuretykami pętlowymi u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF.

Do badania włączono 61 chorych hospitalizowanych z powodu AHF. Pacjenci zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy poddanej standardowej terapii diuretykiem pętlowym iv. lub terapii diuretycznej skojarzonej z ACTZ (250 mg p.o., raz dziennie),

włączonym przez pierwsze 2 dni hospitalizacji. Obserwacja obejmowała 4 punkty czasowe: dzień 1, dzień 2, dzień 3, dzień wypisu, w trakcie których wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi oraz w moczu. W grupie z ACTZ wykazano istotnie większą skumulowaną diurezę, ujemny bilans płynów, natriurezę oraz stężenie chloru w surowicy w drugim i trzecim dniu terapii oraz utratę masy ciała w drugim dniu leczenia oraz w trakcie całej hospitalizacji. Unikatową wartością badania jest również wykazanie korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii, nie odnotowując wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek : NGAL, KIM-1, Cys C.

W trzeciej publikacji *“Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis”* u 189 chorych hospitalizowanych z powodu AHF, retrospektywnie wykazano, że osiągnięcie wczesnej HC (w pierwszych 48 godzinach hospitalizacji), jest związane z najniższym ryzykiem śmiertelności (śmiertelności całkowitej, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) lub rehospitalizacji z powodu AHF, a także krótszym okresem hospitalizacji w przeciwieństwie do grupy późnej HC (która wiązała się z gorszym rokowaniem) i bez HC.

Przedstawiony cykl publikacji jest próbą poszerzenia wiedzy na temat patofizjologii, interakcji sercowo-nerkowych w AHF, w oparciu o wykorzystanie nowych, jak i istniejących narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych.

Wyniki przeprowadzonych badań dostarczają obiecujących wyników na temat efektywności oraz bezpieczeństwa skojarzonej terapii diuretycznej z doustnym ACTZ w terapii AHF. Kluczowe jest także wykazanie klinicznej użyteczności analizy HC, będącej rezultatem eliminacji przewodnienia, jako wyznacznika efektywnej diurezy oraz jej rokowniczego znaczenia w AHF. Niezbędne jednak są dalsze badania kliniczne na większej populacji chorych, które pozwolą na weryfikację uzyskanych wyników i potwierdzenie postawionych hipotez.

SUMMARY

In spite of substantial medical advances, acute heart failure (AHF) remains a massive challenge for the healthcare system due to its complex and not entirely clear pathophysiology, heterogeneous clinical presentation and prevalence. High mortality and rehospitalization rates among patients with AHF are also worth noting. Even with rapid advances in pharmacotherapy, surgical treatment and considerable progress in the management of chronic heart failure, there has been no major breakthrough for AHF and conducted research failed to deliver anticipated outcomes. There is still no treatment option with proven unequivocally beneficial effects on the prognosis in this patient population. Heterogeneous clinical presentation and multimorbidity are among the factors that lie at the bottom of the difficulties in AHF diagnosis and treatment.

As the most common symptom of AHF, congestion is an important focus of the therapy and its relief remains its main goal. It should be remembered that congestion relief must be based on precision phenotyping of patients. Congestion might be the consequence of fluid retention or redistribution and thus lead to impairment of renal perfusion and contribute to the development of a cardiorenal syndrome and, consequently, multiple organ dysfunction syndrome. In many cases standard treatment based on loop diuretics proves insufficient and it may lead to diuretic resistance.

Over the years it has been observed that a standard diuretic therapy based on loop diuretics combined with a carbonic anhydrase inhibitor, i.e. ACTZ, which acts on the proximal renal tubule, offers positive outcomes. In AHF increased sodium reabsorption in the proximal tubule promotes water retention and an increase in hydrostatic blood pressure causing fluid to shift from the vessels to extravascular spaces. With the different, interesting mechanisms of action of ACTZ in successfully treating volume overload, i.e. achieving effective diuresis and natriuresis, and in preventing dyschloremia, which is a risk factor in AHF patients, the addition of ACTZ to the treatment regimen may prove beneficial.

Effective diuresis depends also on the timing of the treatment. As the result of removal of fluid from the intravascular compartment, HC provides an interesting measure of changes in intravascular volume status, which illustrate the speed at which fluid is lost during diuretic therapy. An analysis of the timing of HC (early HC vs. late HC) in the course of intensive diuretic therapy during hospitalization can be a source of valuable findings on subsequent evaluation of prognosis in AHF.

The objective of the studies was to evaluate the effectiveness and safety of the therapeutic strategies adopted to remove excess sodium and water in AHF. They test the hypothesis concerning potential effectiveness of diuretic therapy combined with oral ACTZ in eliminating volume overload in patients with AHF in the context of diuresis, natriuresis and dyschloremia, including the safety profile of the therapy and a comparison with standard diuretic therapy. Another objective was to analyse the prognostic significance of early HC for the success of diuretic therapy in AHF.

The review article titled ***“Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology”*** looks at the problems associated with cardiorenal syndromes. It discusses the function of kidneys from the point of view of pathophysiology seen in heart failure. It demonstrates the role of particular components of the nephron in maintaining water and electrolyte homeostasis in AHF and provides an overview of the phenotypes of cardiorenal syndromes. Moreover, the paper draws attention to the differentiation between pseudo-WRF and true -WRF, which is important from the clinical perspective, the prognostic role of monitoring natriuresis in AHF and the use of renal biomarkers in the diagnosis of AKI. The authors propose a thorough classification of diuretics based on plasma and urine electrolyte level monitoring and they highlight the need for providing a broader definition of a cardiorenal syndrome.

The second paper titled ***„The 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”*** examines the hypothesis concerning positive outcomes of combination therapy based on loop diuretics and oral ACTZ as opposed to standard treatment with loop diuretics in patients hospitalized due to AHF.

The study population consists of 61 patients hospitalized due to AHF. The patients were randomly assigned (in a ratio of 1:1) to one of two groups, each given a different treatment: standard treatment with IV loop diuretics versus diuretic therapy combined with oral ACTZ (250 mg PO, once daily) administered on day 1 and 2 of hospitalization. Observations were obtained at 4 time points: on day 1, day 2, day 3 and at discharge, through laboratory tests of blood serum and urine. Significantly higher cumulative diuresis, negative fluid balance, natriuresis and serum chlorine level on the second and third day of treatment as well as weight loss on the second day of treatment and throughout the whole hospitalization were reported in the case of patients on ACTZ. What is unique about this study is that it demonstrates that the

therapy offers a good safety profile without causing any increase in serum creatinine or renal biomarkers: NGAL, KIM-1, Cys-C.

The third paper “*Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis*” retrospectively showed that in 189 patients hospitalized due to AHF early HC (in the first 48 hours of hospitalization) correlated with the lowest risk of a composite endpoint of mortality (all-cause mortality, death for cardiovascular reasons) or rehospitalization due to AHF and shorter hospital stay, when compared to late HC (associated with worse prognosis) and absent HC.

The referenced papers attempt to broaden the understanding of the pathophysiology, cardiorenal interactions in AHF based on new and previously existing diagnostic and therapeutic tools.

The studies provide some encouraging findings on the effectiveness and safety of diuretic therapy combined with oral ACTZ in AHF treatment. What is also important is that they demonstrate the clinical significance of HC status following the elimination of volume overload, as an indicator of effective diuresis and an important prognostic factor in AHF. Nonetheless, further clinical research on a larger population is needed to test and confirm the proposed hypotheses.