

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



ROZPRAWA DOKTORSKA

Lek. Aneta Joanna Kosiorek

Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca

*Evaluating the effectiveness of therapeutic strategies
used to eliminate excess water and sodium in patients with acute
heart failure*

Promotor: Dr hab. Robert Zymlński

Promotor pomocniczy: Dr n. farm. Magdalena Hurkacz

Wrocław 2023

PODZIĘKOWANIA

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania

Promotorowi, **Panu Prof. Dr hab. Robertowi Zymlięskiemu**

za inspirację i pomoc w rozwoju naukowym, opiekę merytoryczną, cierpliwość i motywację

Panu Prof. Piotrowi Ponikowskiemu oraz **Panu Prof. Krzysztofowi Reczuchowi**

za umożliwienie realizacji badań oraz pomoc w drodze naukowej i zawodowej

Promotorowi pomocniczemu, **Pani Dr n. farm. Magdalenie Hurkacz**

za wsparcie, opiekę merytoryczną i zaangażowanie w realizację prac

Panu Prof. Dr hab. Janowi Biegusowi

za zaangażowanie, motywację i pomoc w realizacji badań

Współautorom wyróżnionych publikacji

bez których zaangażowania, poświęconego czasu i przychylności niniejsza rozprawa naukowa nie mogłaby powstać

Koleżankom i Kolegom z Instytutu Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego i

Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz Ośrodka Chorób Serca 4

Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

za życzliwą atmosferę w miejscu pracy i nauki

W szczególności mojej **Mamie** i **braciom Remigiuszowi** i **Jarosławowi**

a także **najbliższym Przyjaciółom**

za wsparcie, optymizm i dystans do napotkanych przeszkód

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	4
1.WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ	5
2.STRESZCZENIE.....	6
3.SUMMARY	9
4.WPROWADZENIE	12
5.CELE BADAŃ	17
6.MATERIAŁ I METODY	20
7.PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ	23
7.1. Publikacja 1.....	24
7.2. Publikacja 2	35
7.3. Publikacja 3.....	69
8.PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	77
9.BIBLIOGRAFIA	82
10.ZAŁĄCZNIKI	88
10.1 DOROBEK NAUKOWY DOKTORANTA.....	88
10.2 ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ	91
10.3 OŚWIADCZENIA O WSPÓŁAUTORSTWIE	94

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:

ACTZ	(ang. <i>acetazolamide</i>) -acetazolamid
AHF	(ang. <i>acute heart failure</i>) - ostra niewydolność serca
AKI	(ang. <i>acute kidney injury</i>) -ostre uszkodzenie nerek
Cys C	(ang. <i>Cystatin C</i>) - cystatyna C
CRS	(ang. <i>cardiorenal syndrome</i>)- zespół sercowo-nerkowy
eGFR	(ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) - wskaźnik filtracji kłębuszkowej
ESC	(ang. <i>European Society of Cardiology</i>) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
HC	(ang. <i>hemoconcentration</i>) – hemokoncentracja
HF	(ang. <i>heart failure</i>) – niewydolność serca
KIM-1	(ang. <i>Kidney Injury Molecule-1</i>)-cząsteczka uszkodzenia nerek-1
MDRD	(ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>) - wzór filtracji kłębuszkowej
NGAL	(ang. <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>) - lipokalina związana z żelatynazą
NTproBNP	(ang. <i>N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide</i>)-N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego typu B
RAAS	(ang. <i>renin–angiotensin–aldosterone system</i>) – układ renina-angiotensyna-aldosteron
SNS	(ang. <i>sympathetic nervous system</i>) – współczulny układ nerwowy
True/pseudo-WRF	(ang. <i>true/pseudo worsening renal function</i>) – prawdziwe/pseudo pogorszenie funkcji nerek

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Na niniejszą rozprawę doktorską składają się 3 publikacje:

1. *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*

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R.

Pol Arch Intern Med. 2023 Jul 6:16526. doi: 10.20452/pamw.16526.

IF: 4,8 MEiN 200 pkt

Badanie opisane w publikacji 2 zostało sfinansowane w ramach subwencji SUB.E190.19.052 oraz SUBZ.A460.23.005

2. *Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis*

Kosiorek A, Tokarczuk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R

Arch Med Sci.2023 Aug 25: doi:10.5114/aoms/170249

IF: 3,8 MEiN 100 pkt

3. *Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology*

Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R

Adv Clin Exp Med 2022 Apr;31(4):445-455. doi: 10.17219/acem/144327.

IF: 2,1 MEiN 70 pkt

Łączny Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi **10,7**. Całkowita liczba punktów za publikacje stanowiące rozprawę doktorską, według listy czasopism punktowanych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) wynosi **370**.

2. 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 wewnątrznacyniowej, świadczącej o tempie odwadniania podczas terapii moczopędnej jest HC, będąca wynikiem usuwania płynu z kompartymentu wewnątrznacyniowego. 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 volume overload. A single center, prospective, randomized study”* weryfikacji poddano hipotezę o korzystnym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętłowy i doustny ACTZ w porównaniu do standardowej terapii diuretykami pętłowymi 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.

3. 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.

4. WPROWADZENIE

Ostra niewydolność serca (ang. acute heart failure - AHF), niezależnie od postępu współczesnej medycyny, stanowi duże wyzwanie i istotny problem systemu opieki zdrowotnej ze względu na złożoną patofizjologię, częstość występowania oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną i poszpitalną (1-2).

HF jest zespołem chorobowym, który dotyka 1-2% populacji i obejmuje ponad 60 milionów osób na całym świecie, natomiast AHF jest najczęstszą przyczyną pilnych przyjęć do szpitala u pacjentów w wieku >65 lat. Niezmiennie, częstość występowania HF systematycznie wzrasta, między innymi ze względu na starzenie się populacji oraz paradoksalnie z powodu coraz lepszego i skuteczniejszego leczenia wielu chorób układu krążenia, w tym m.in. nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca (3-4).

Fundamentalną kwestią w AHF jest dostęp do udowodnionych, skutecznych platform diagnostycznych i terapeutycznych oraz dobrze zorganizowanej opieki medycznej (5-6). Jednak pomimo dynamicznego rozwoju farmakoterapii i leczenia interwencyjnego w obszarze AHF nie dokonał się istotny przełom. Nadal nie dysponujemy strategią leczenia o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie w ostrej fazie tego zespołu klinicznego (7-8).

Z jednej strony złożoność interakcji patofizjologicznych i wielowymiarowość AHF wymaga interdyscyplinarnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Z drugiej - algorytm postępowania powinien być prosty, precyzyjny i przejrzysty, co powinno się przekładać na ukierunkowane leczenie (9-10). Fenotypowanie chorych przeprowadzone na podstawie wstępnego badania przedmiotowego pozwala na identyfikację dwóch głównych objawów klinicznych zastoju i/lub hypoperfuzji, niezbędnych do oceny profilu hemodynamicznego (10). Jednak taki podział w całości nie wyczerpuje różnorodności towarzyszących objawów w tej grupie chorych, nie pozwala także na ocenę ryzyka wystąpienia dysfunkcji narządowych, w tym uszkodzenia nerek.

Zastój stanowi najczęstszy objaw w AHF, a jego eliminacja jest kluczowym celem terapeutycznym (11). Zastój może być rezultatem akumulacji płynów, lub ich redystrybucji, co może skutkować pogorszeniem perfuzji narządowej i ostatecznie prowadzić do niewydolności wielonarządowej. Przewodnienie jest jedną z głównych determinant upośledzenia funkcji

nerek (11-12). Szczególną rolę w przebiegu AHF odgrywa AKI, prowadzące u części chorych nie tylko do przejściowego, ale w konsekwencji do trwałego pogorszenia filtracji kłębuszkowej (13). Istotną prezentacją interakcji sercowo-nerkowych stanowi CRS, obejmujący 5 podtypów, w których poza mechanizmami hemodynamicznymi (spadek rzutu serca, upośledzenie perfuzji narządowej), wyróżnia się także dysfunkcję SNS, aktywację RAAS oraz zmiany w sygnalizacji cytokinowej (14-16). Taka prezentacja dysregulacji sercowo-nerkowej, została stworzona z myślą o usprawnieniu działań diagnostycznych i terapeutycznych w AHF. Jednakże nadal poszukuje się kompleksowej definicji CRS w oparciu o zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej (17).

Zastój w zasadniczy sposób wpływa nie tylko na upośledzenie filtracji kłębuszkowej, ale także na równie ważną czynnościowo funkcję cewek nerkowych. Fundamentalną rolę w patogenezie AHF odgrywa między innymi przepuszczalność ściany cewki bliższej oraz sprężenie cewkowo-kłębuszkowe w kontekście metabolizmu sodu i chloru (18-19). Właściwa ocena czynności metabolicznej nerek pozwala kontynuować skuteczną terapię diuretyczną oraz identyfikować pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub brak odpowiedzi na leczenie. Błędna interpretacja objawów w konsekwencji może utrudniać lub wręcz uniemożliwić wybór optymalnej terapii. Modyfikacje leczenia moczopędnego, zarówno związane ze stosowaniem zbyt dużych, jak i zbyt małych dawek diuretyków pętlowych, skutkują odpowiednio nadmiernym odwodnieniem, ryzykiem hipotensji i pogorszeniem funkcji nerek, albo niezupełną eliminacją przewodnienia pacjentów z AHF (20-21).

Stosowanie standardowej terapii w postaci diuretyków pętlowych często jest niewystarczające, może wiązać się z klinicznie istotnym wystąpieniem niekorzystnego zjawiska oporności diuretycznej (22-25). Stworzenie uniwersalnego schematu stosowania diuretyków nie będzie możliwe, z uwagi na duże zróżnicowanie fenotypowe pacjentów z AHF (26). Istotna jest regularna ocena filtracji kłębuszkowej obejmująca dynamikę stężenia kreatyniny oraz identyfikacja pacjentów z tzw. „ True-WRF ”(27-28). Niezwykle istotne jest monitorowanie odpowiedzi diuretycznej. Ważną rolę stanowić może ocena dynamiki eliminacji płynów, w tym m.in. bardzo prosta w realizacji ocena HC w określonych fazach terapii moczopędnej, z jednej strony jako markera efektywności odwadniania, z drugiej jako narzędzia prognostycznego w AHF. Pomocne w ocenie funkcji nerek może być wykorzystanie biomarkerów analizowanych w próbkach moczu (NGAL, KIM-1, Cys-C), co pozwala na szybką, bardziej precyzyjną diagnostykę. Jednakże implementacja tej strategii do praktyki

klinicznej, niezależnie od jej zalet, jest nadal ograniczona, głównie z powodu kosztów (29-30). Dlatego też postuluje się zasadność indywidualizowania leczenia w AHF, połączonego z ciągłym monitorowaniem odpowiedzi na terapię, ocenę diurezy, natriurezy oraz identyfikacji innych prostych w użyciu markerów niekorzystnego rokowania jak np. dyschloremii (31-34). Odpowiednio wczesna interpretacja zmian czynności nerek pozwala na identyfikację chorych zagrożonych z jednej strony pogorszeniem ich funkcji, z drugiej strony brakiem poprawy klinicznej (35-38).

W ostatnim czasie pojawiły się przesłanki o korzystnym wpływie skojarzenia standardowej terapii moczopędnej obejmującej diuretyki pętlowe z inhibitorem anhidrazy węglanowej – ACTZ, działającym w obrębie cewki proksymalnej nefronu (38-42). ACTZ jest lekiem moczopędnym stosowanym w leczeniu wielu chorób (m.in. jaskry, idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, choroby wysokościowej), którego działanie opiera się na zmniejszaniu wchłanianiu zwrotnego sodu w kanalikach proksymalnych nerki (38). Dożylna forma ACTZ została niedawno oceniona w AHF, wskazując, że skojarzenie tego leku z diuretykami pętlowymi prowadzi do efektywniejszej diurezy i eliminacji przewodnienia w porównaniu ze standardową terapią diuretyczną (38-39). Jednym z celów badawczych przedmiotowej rozprawy była weryfikacja atrakcyjnej klinicznie oceny wpływu postaci doustnej ACTZ (jedynej dostępnej w Polsce formy leku) na diurezę u chorych z AHF. Istotny w uzyskaniu skutecznej i bezpiecznej diurezy i natriurezy efekt zastosowania ACTZ może wynikać z wcześniejszych doświadczeń i być także związany z mniejszym ryzykiem wystąpienia dyschloremii. Warto przy tym zauważyć, że doustne podawanie diuretyków w AHF, może wiąże się z ograniczoną biodostępnością oraz upośledzonym wchłanianiem, z uwagi na obrzęk błony śluzowej jelit i zastój krwi żyłnej w naczyniach włosowatych jelit, co może ograniczać ich efekt i przekładać się na zwiększenie oporności diuretycznej zwłaszcza w zaostrzeniu AHF (23). Mechanizm działania ACTZ, szczególnie z powodu jego wpływu na metabolizm jonów chloru wydaje się być atrakcyjny z perspektywy leczenia przewodnienia z kilku powodów.

Anionowe jony chloru odgrywają istotną rolę w regulacji transportu kationowych jonów sodu, a tym samym w utrzymaniu objętości wewnątrznacyniowej oraz regulacji reabsorpcji wodno-elektrolitowej w cewkach nerkowych, o czym szerzej mówi „teoria chlorkowa” H. Kataoki (33). Wyróżnia ona dwie grupy populacji pacjentów z tzw. „pogarszającą się” HF: ze wzrostem i obniżeniem stężenia chloru w surowicy. W grupie z

niskim stężeniem chloru w surowicy (wskutek niewystarczającej dystrybucji chloru do kanalików nerkowych), dochodzi do zmniejszonej resorpcji przefiltrowanego sodu do przestrzeni wewnątrznaczyniowej, co prowadzi do nasilenia redukcji objętości osocza i wypełnienia łożyska naczyniowego (tzw. arterial underfilling). Ponadto, poprzez sprzężenie cewkowo-nerkowe w kanaliku nerkowym dystalnym, ma miejsce uruchomienie kompensacyjnych procesów neurohormonalnych (RAAS, SNS, pobudzenie wazopresyny, endotelin), które w ostatecznym rozrachunku skutkują pogorszeniem perfuzji narządów i stanu hemodynamicznego pacjenta. Natomiast w grupie ze wzrostem stężenia chloru w surowicy (którego dystrybucja do kanalików nerkowych jest większa, tym samym resorpcja przefiltrowanego sodu do przestrzeni wewnątrznaczyniowej również się zwiększa), w odwrotnym mechanizmie prowadzi do blokady niekorzystnego rokowniczo „błędnego koła” układów neurohormonalnych, przy jednocześnie zachowanej objętości wewnątrznaczyniowej i perfuzji narządowej (33).

Efektywna diureza, monitorowanie skuteczności stosowanej terapii, stopnia kompensacji zależy również od punktu czasowego i intensywności wdrożenia leczenia (43). Biorąc pod uwagę, że oporność diuretyczna i przedłużające się przewodnienie jest czynnikiem złego rokowania, interesującym miernikiem zmiany stanu objętości wewnątrznaczyniowej (jako markera efektywności terapii moczopędnej) jest HC, będąca rezultatem usuwania płynu wewnątrznaczyniowego (44). Efektem tego jest wzrost stężenia erytrocytów i białek osocza (44-46). W rezultacie ocena związku czasowego HC (wczesna vs. późna HC) w trakcie hospitalizacji, może dostarczyć interesujących wniosków na temat intensywności terapii diuretycznej, a reakcja na leczenie może posłużyć ocenie rokowania. Istotne implikacje kliniczne ma jednak precyzyjne wyznaczenie ram czasowych HC. W dotychczasowym piśmiennictwie, późna HC wiązała się z poprawą krzywej przeżycia pacjentów z AHF (46). Wytyczne z kolei, zwracają uwagę na kluczowe znaczenie pierwszych 48 h terapii diuretycznej w celu uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie (10). W związku z tym ocena tzw. wczesnej HC, przedstawia nowe spojrzenie na proces leczenia i rokowania u chorych z AHF.

Celem rozprawy, na którą składają się 2 prace oryginalne i 1 praca poglądowa była ocena:

- skuteczności doustnej formy ACTZ w terapii addycyjnej w eliminacji sodu i wody oraz wpływu na metabolizm chloru, jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF

- efektywności i bezpieczeństwa terapii w kontekście mechanizmu nefroprotekcyjnego wynikającego z wpływu ACTZ na metabolizm chloru
- dynamiki HC w trakcie terapii diuretycznej i jej znaczenia prognostycznego u chorych z AHF

5. CELE BADAŃ

W artykule przeglądowym, wchodzącym do cyklu prac, poruszono problematykę CRS. Głównym celem prowadzonych badań w ramach rozprawy doktorskiej, była ocena skuteczności skojarzonej terapii obejmującej dożylny diuretyk pętłowy z doustnym ACTZ w eliminacji przewodnienia u pacjentów z AHF, w kontekście wpływu na diurezę, natriurezę i metabolizm chloru (dyschloremię), z uwzględnieniem potencjalnej nefroprotekcji oraz ocenę dynamiki i prognostycznej roli HC u chorych z AHF.

Publikacja *“Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology”* miała na celu podsumowanie wiedzy o znaczeniu i patofizjologii CRS w AHF, omówienie wielowymiarowego charakteru interakcji sercowo-nerkowych oraz identyfikacji skutecznej strategii leczenia w AHF.

W niniejszym artykule przeglądowym na podstawie danych literaturowych:

- omówiono czynnościową rolę poszczególnych segmentów nefronu w homeostazie wodno-elektrolitowej w AHF, uwzględniając patofizjologię filtracji kłębuszkowej oraz czynnościową funkcję cewek nerkowych,
- wyróżniono dotychczas poznane podtypy CRS oraz przedstawiono propozycję interdyscyplinarnej koncepcji postrzegania CRS,
- omówiono różnicowanie zjawiska „pseudo-WRF” i „true-WRF” w trakcie terapii diuretycznej w AHF,
- omówiono prognostyczną rolę natriurezy w skutecznej eliminacji przewodnienia oraz znaczenie i rolę szerokiego spektrum biomarkerów nerkowych wykorzystywanych do rozpoznania uszkodzenia nerek,
- przedstawiono klasyfikację diuretyków na podstawie ich wpływu na stężenie elektrolitów (sodu, chloru, potasu) w osoczu i w moczu.

W ramach publikacji pt. „*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*” weryfikacji poddano hipotezę o korzystnym kompleksowym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętlowy i doustny ACTZ w porównaniu do standardowej terapii diuretykami pętlowymi na eliminację przewodnienia u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF.

Cele szczegółowe publikacji:

- porównanie odpowiedzi diuretycznej, dobowego bilansu płynów oraz utraty masy ciała w grupie otrzymującej dożylny diuretyk pętlowy skojarzony z doustnym ACTZ, w porównaniu do grupy leczonej standardową terapią diuretyczną w 4 punktach czasowych,
- porównanie dynamiki zmian stężenia sodu w moczu oraz stężenia chloru w surowicy pomiędzy grupami w wyznaczonych punktach czasowych,
- ocena dynamiki stężenia kreatyniny w surowicy oraz stężeń w moczu biomarkerów funkcji kanalikowej nerki (NGAL, Cys C, KIM-1) w danych punktach czasowych pomiędzy grupami,
- ocena częstości występowania pogorszenia funkcji nerek (definiowanego jako spadek GFR o 25% lub wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej) w badanych grupach w trakcie terapii,
- ocena objawów HF (duszność oceniana za pomocą 11-stopniowej skali Likerta, przyrost masy ciała, pojawienie się nowych lub nasilenie obecnych objawów przedmiotowych NS: obrzęki obwodowe, zastój nad polami płucnymi, wodobrzusze, poszerzenie żył szyjnych) w badanych grupach w wyznaczonych punktach czasowych.

W publikacji: “*Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis*” retrospektywnie w grupie 189 chorych z AHF poddano weryfikacji znaczenie HC poprzez ocenę:

- dynamiki zmian HC w trakcie leczenia chorych z AHF,

- wpływu HC na rokowanie (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz konieczności ponownej hospitalizacji z powodu AHF,
- wartości predykcyjnej stężenia sodu w moczu oraz NTproBNP w określonych punktach czasowych,
- związku dynamiki zmian HC z czasem trwania hospitalizacji.

6. MATERIAŁ I METODY

Wszystkie badania wymienione w niniejszym opracowaniu zostały przeprowadzone w Instytucie Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Zgodę na przeprowadzenie badania opisanego w publikacji 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*” wydała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (nr zgody 502/2020). Badanie w ramach publikacji „*Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis*” zostało opracowane na podstawie prowadzonego rejestru AHF w latach 2010-2012 oraz w 2018 roku w Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

1. W pierwszej publikacji pt. „*Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology*” na podstawie dostępnej literatury wyodrębniono koncepcje interakcji sercowo-nerkowych oraz opisano rolę funkcjonalną nefronu w kontekście przewodnienia, jako jednej z głównych determinant upośledzenia perfuzji nerkowej w AHF (praca pogładowa).
2. W drugiej publikacji 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*” prospektywnie przebadano 61 pacjentów z rozpoznaniem AHF z cechami przewodnienia, ustalonym na podstawie obowiązujących wytycznych ESC (10) po spełnieniu zdefiniowanych kryteriów włączenia i braku kryteriów wyłączenia:
 - Kryteria włączenia:
 - wiek pełnoletności (≥ 18 lat),
 - dożylne podanie furosemidu przy przyjęciu,
 - wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.
 - Kryteria wyłączenia:
 - ostry zespół wieńcowy,
 - wstrząs kardiogeny,

- średnie ciśnienie tętnicze < 65 mmHg lub ciśnienie skurczowe < 90 mmHg przy przyjęciu,

- ciężka choroba wątroby (marskość wątroby; ostra niewydolność wątroby),

- ciężka niewydolność nerek ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m² według MDRD) lub choroba nerek wymagająca nagłej lub planowanej nerkowej terapii zastępczej.

Pacjenci w pierwszym dniu badania 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 (0-24h), dzień 2 (24h-48h), dzień 3 (48h-72h), dzień wypisu, w trakcie których wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi oraz w moczu. Dodatkowe próbki moczu odwirowano i zamrożono w celu dalszej analizy biomarkerów funkcji nerek: NGAL, KIM-1, Cys C. Furosemid podawany był zwykle w krótkotrwałym wlewie ciągłym dożylnym w godzinach porannych (bez określonego protokołu dawkowania). Pacjenci byli oceniani klinicznie pod kątem zmiany objawów podmiotowych (duszność oceniana za pomocą 11-stopniowej skali Likerta) oraz przedmiotowych AHF (obrzęki obwodowe, wodobrzusze, poszerzenie żył szyjnych, zastój w łożysku płucnym, płyn w jamach opłucnowych). Codziennie monitorowano dobowy bilans płynów oraz zmianę masy ciała.

2.1 STATYSTYKA

Zmienne o rozkładzie normalnym zostały przedstawione jako średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe, zmienne o rozkładzie skośnym zostały opisane jako mediana [górny i dolny kwartył]. Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA dla powtarzanych pomiarów, testu T-Studenta dla zmiennych niezależnych, dokładnego testu Fishera. Rozkład normalny weryfikowano testem Shapiro-Wilka i uzupełniono o histogramy. W przypadku braku rozkładu normalnego prezentowano dane za pomocą testu U-Manna Whitneya. Do porównania par średnich zastosowano test post-hoc Newmana-Keulsa. Przeprowadzono regresję logistyczną celem oceny wpływu zastosowanego leczenia na WRF.

Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy wartość p wynosiła $< 0,05$. Do przeprowadzenia analiz statystycznych wykorzystano oprogramowanie STATISTICA 13.3 (Tibco, USA).

3. W trzeciej publikacji “**Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis**” retrospektywnie poddano ocenie 189 pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi ESC (47), niezależnie od fenotypu AHF. Pacjenci byli oceniani klinicznie pod kątem zmian objawów podmiotowych i przedmiotowych przewodnienia (obrzęki obwodowe, poszerzenie żył szyjnych, zastój w łożysku płucnym). W trakcie hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi i w moczu w 3 punktach czasowych (przy przyjęciu, po 48 h, przy wypisie). Na podstawie HC zdefiniowanej jako jednoczesny, jakikolwiek wzrost stężenia HGB i HCT, w porównaniu do wartości wyjściowej, pacjentów podzielono na 3 grupy:

- wczesna grupa HC (spełniająca kryteria HC od przyjęcia do 48h),
- późna grupa HC (spełniająca kryteria HC pomiędzy przyjęciem a wypisem lub pomiędzy 48h a wypisem),
- bez stwierdzonej HC.

Z pacjentami kontaktowano się telefonicznie w ciągu 12 miesięcy od hospitalizacji, przeprowadzając wywiad z pacjentem, oceniając m.in. objawy podmiotowe oraz ilość ponownych hospitalizacji z powodu AHF.

3.1 STATYSTYKA

Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe, natomiast zmienne o rozkładzie skośnym przedstawione zostały jako mediana [przedział międzykwartyłowy]. Normalność rozkładu oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Różnice oceniono za pomocą testu niezależności chi-kwadrat Pearsona, analizy wariancji, testu log-rank i ANOVA Kruskala-Wallisa. Analizy post hoc przeprowadzono z wykorzystaniem testów NIR i Scheffe. Celem oceny czasu przeżycia wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy wartość p wynosiła < 0.05 . Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATISTICA 12 (Tibco, USA).

7. PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

7.1. Publikacja 1

Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology

Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymlński R

Adv Clin Exp Med 2022 Apr;31(4):445-455. doi: 10.17219/acem/144327.

Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology

Aneta Kosiorek^{1,B,D–F}, Jan Biegus^{1,B,E,F}, Piotr Rozentryt^{2,3,D–F}, Magdalena Hurkacz^{4,E,F}, Robert Zymliński^{1,A,D–F}

¹ Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Poland

² Department of Toxicology and Health Protection, Faculty of Health Sciences in Bytom, Medical University of Silesia in Katowice, Bytom, Poland

³ Department of Cardiology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Silesian Centre for Heart Disease, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland

⁴ Department of Clinical Pharmacology, Wrocław Medical University, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899–5276 (print), ISSN 2451–2680 (online)

Adv Clin Exp Med. 2022;31(4):445–455

Address for correspondence

Aneta Kosiorek

E-mail: anetakosiorek7@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Received on September 22, 2021

Reviewed on October 19, 2021

Accepted on November 29, 2021

Published online on January 7, 2022

Abstract

Heart failure (HF) is a pathophysiologically complex disease that is exceptionally heterogeneous in terms of its etiology. It is associated with unsatisfactorily high mortality, both in-hospital and post-discharge, as well as with very frequent rehospitalizations. High phenotypic variability, coexistence of various hemodynamic disorders (such as changes in systemic and pulmonary vascular resistance, increased central venous pressure, impaired heart cardiac output, and fluid overload) and coexisting metabolic and neurohormonal disorders may eventually lead to impaired systemic perfusion. Congestion that impairs renal perfusion has a significant impact on both glomerular filtration and the renal tubular function. This review article discusses the importance of changes caused by HF in various nephron segments, phenotyping of cardiorenal syndromes, the role of effective natriuresis in decongestion, and the importance of known and new diagnostic biomarkers in predicting renal dysfunction. A better understanding of cardiac and renal interactions may help in selecting an effective, efficient and nephroprotective strategy of treatment for patients with HF.

Key words: heart failure, cardiorenal syndrome, worsening renal function, renal markers, natriuresis

Cite as

Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(4):445–455;31(4). doi:10.17219/acem/144327

DOI

10.17219/acem/144327

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Introduction

Mutual hemodynamic and neurohormonal interaction of the heart and kidneys determines the exceptional dependence of both organs. Heart failure (HF) and kidney disease (KD) often coexist, which carries significant prognostic implications. Chronic kidney disease (CKD), defined as lowering of estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m² is present in 4.5% of general population and as many as 50% of patients with HF.^{1,2} A large meta-analysis involving over 1,000,000 HF patients revealed that the presence of CKD doubles the risk of general mortality.²

Objectives

Modifications of diuretic treatment in patients with acute HF (AHF), associated with the use of both too high and too low doses of loop diuretics, result in excessive dehydration, risk of hypotension and worsening renal function. The aim of this review article was to evaluate and compare information about the important role of renal tubular function in the context of natriuresis and chloride metabolism associated with effective diuresis, including a comprehensive assessment of cardiorenal syndrome (CRS) and renal biomarkers. An optimal diuretic treatment, comprising different diuretic classes and their various activities, should be applied in patients with AHF.

Materials and methods

This review article provides an overview of current publications indexed in MEDLINE database (using PubMed and EBSCO), Scopus and Embase until July 2021. Taking into consideration the selected studies, the following keywords and Medical Subject Headings (MeSH) were used: “heart failure”, “natriuresis”, “spot urine sodium”, “cardiorenal syndrome”, “worsening renal function”, and “acute kidney injury”. The Boolean operators “AND” and “OR” were also used to narrow the search. The term “heart failure and worsening renal function” appeared in 1966 (Scopus), 1403 (PubMed) and 1223 (Embase) results, respectively. Additionally, a detailed search for articles was carried out using the keywords “heart failure AND cardiorenal syndrome AND acute kidney injury”, which provided 297 results (51 in 2020 and 2021) in PubMed, 264 results (Scopus) and 328 results (Embase), respectively. Using the keywords “heart failure AND natriuresis” resulted in 1054 (Scopus), 969 (PubMed) and 1408 (Embase) articles found, respectively. In PubMed, the term “heart failure AND spot urine sodium” resulted in 33 articles (out of which 9 were published in 2020 and 2021), 50 articles in Scopus and 17 results in Embase. Due to the large number of articles related to the term “renal markers AND acute kidney injury”, we had to narrow the search to selected renal biomarkers.

In order to achieve a comprehensive pathophysiological approach, in addition to using selected keywords, we also performed a manual search.

Renal perfusion compared to oxygen use: differentiated distribution of energy expenditure

The kidneys are the most vascularized organ of the body. Renal blood flow (RBF) constitutes 20–25% of resting cardiac output (CO), and involves the renal cortex and medulla whose dynamics and metabolism differ.³ In terms of anatomy, renal corpuscles (glomeruli surrounded by Bowman’s capsule) and their vascularization are inside the cortex, while renal tubules, located outside the cortex, reach the medulla. Physiologically, the kidneys show a high demand for oxygen (O₂), but it is very different in the cortex and medulla. Perfusion of the cortex constitutes as much as 90% of blood flow and is autoregulated at low and normal oxygen consumption (VO₂), which is first and foremost associated with the use of O₂ in renal tubules, necessary for the reabsorption of approx. 99.5% of filtered sodium. At the level of the medulla, blood flow is low and well-maintained even when systemic perfusion is significantly reduced.^{4,5} In most tissues (e.g., in the brain), increased O₂ demand is followed by increased perfusion and O₂ supply. However, the load of reabsorbed sodium increases in the kidneys simultaneously with increased RBF and increased O₂ supply, which causes further increase in O₂ consumption and results in a high energy expenditure of the kidney. As a consequence, all of these processes may paradoxically cause hypoxia of intrarenal tissue and renal tubules (such a mechanism may occur in the case of hypertensive and diabetic nephropathy).⁵ On the other hand, decreased CO, lowering of RBF in AHF and activation of the compensatory mechanisms (sympathetic nervous system (SNS) and renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS)) result in poor renal perfusion, hypoxia of cells and renal tubules, as well as further damage thereto.⁴

The role of individual nephron segments in water and electrolyte balance

From the clinical perspective, renal metabolic function of the kidneys understood in the context of nephron activity should be analyzed in 3 anatomical and functional areas: glomeruli (filtration function), renal tubules (tubular function associated with reabsorption of tubular fluid with electrolytes with simultaneous secretion) and renal interstitium (absorption of water and electrolytes into peritubular capillaries).

Filtration function

The eGFR is the total result of the number of functional nephrons. Under physiological conditions, the pace of glomerular filtration of a single nephron is 40–70 nL/min with filtration fraction (FF) of 20–25%. With normal renal perfusion, hydrostatic pressure in glomerular capillaries slowly increases from the proximal to the distal end. As a result, the gradient of ultrafiltration pressure is equally maintained along the entire glomerular capillary.^{5–7} The total volume of primary urine produced under normal conditions is approx. 180 L per day, containing approx. 1.5 L of NaCl, most of which is reabsorbed into renal interstitial fluid and systemic circulation. The primary filtrate contains electrolytes (sodium, chloride) and nitrogen metabolism products, urea, creatinine, uric acid, as well as mineral salts and amino acids.^{1,8} Less than 1% of NaCl and only a small part of other dissolved substances are excreted with final urine. It is worth noting that glomerular filtration reflects only the filtration function of the nephron, which is very important in the production of primary urine. The formation of final urine and effective diuresis, understood as aquaresis and natriuresis as well as normal regulation of chloride concentration, stem from the efficiency of renal tubule function.^{1,6}

Tubular function

Proximal tubule

Under normal conditions, the wall of the proximal tubule is freely permeable to water, which is accompanied by the reabsorption of sodium to maintain osmotic balance. Various transporters in the wall of the proximal tubule are responsible for such active transport (e.g., Na⁺/K⁺-ATPase of the basolateral membrane). This relatively stable sodium fraction (~75%) is reabsorbed in the proximal segment of the nephron and determined by Starling forces, regardless of neurohormonal activation. As a result of functional changes in the proximal renal tubule, as much as 85% of sodium can be reabsorbed in AHF (Fig. 1).⁸

Loop of Henle and distal tubule

Roughly 25% of sodium is then reabsorbed again in the site of action of the Na/K/Cl cotransporter in the thick ascending loop of Henle's limb. It is the site of action of loop diuretics (blocking of the cotransporter leads to an increase in the sodium load in the distal tubule and promotion of the excretion of sodium, chloride and – to a lesser extent – potassium). In the distal convoluted tubule, the sodium-chloride cotransporter is responsible for only about

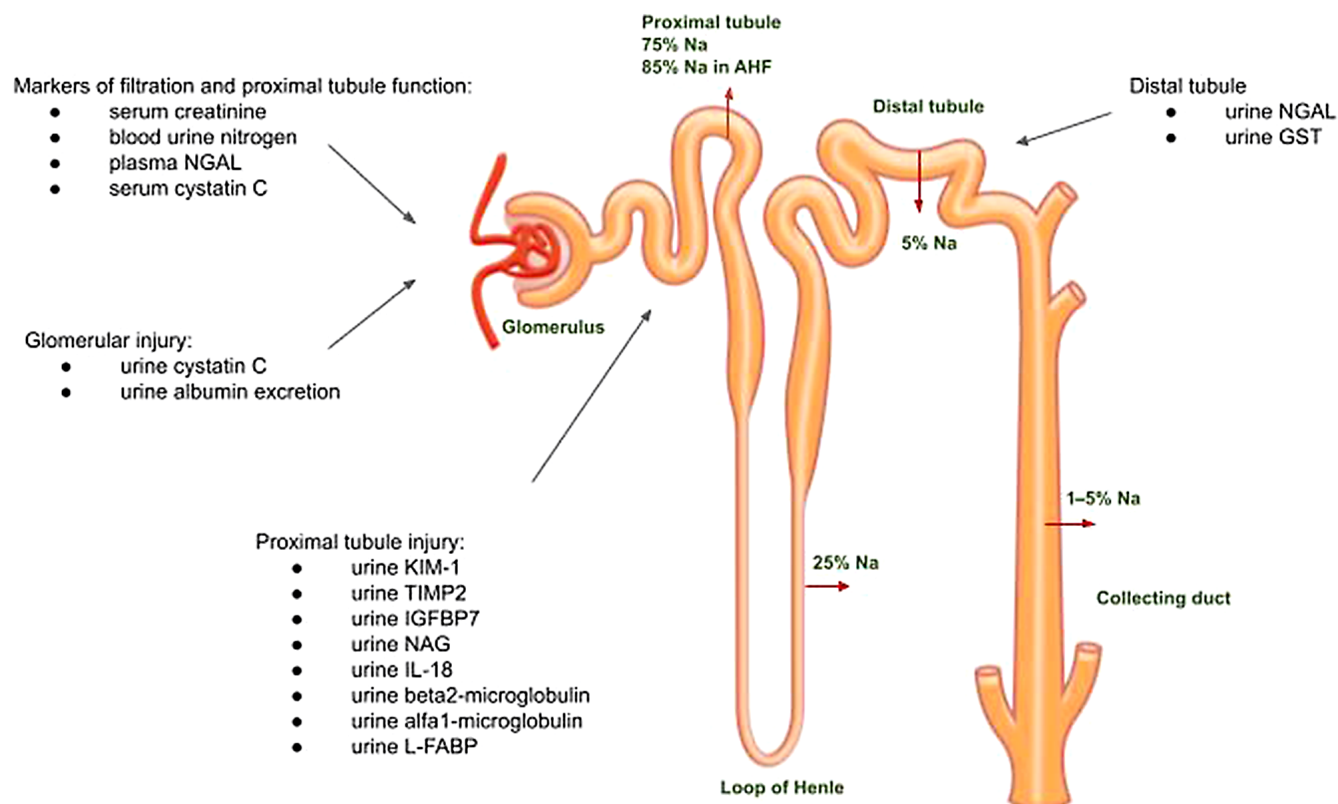


Fig. 1. Renal biomarkers and Na reabsorption: anatomic site along the nephron

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – kidney injury molecule-1; IGFBP-7 – insulin growth factor-binding protein 7; NAG – N-acetyl-β-D-glucosaminidase; IL-18 – interleukin-18; L-FABP – urinary L-type fatty acid-binding protein; TIMP-2 – tissue inhibitor of metalloproteinases; GST – α-glutathione S-transferase; AHF – acute heart failure.

5% of sodium reabsorption. Since this is the site of action of thiazide diuretics, the diuretic effect of these medications is poorer than that of loop diuretics. In the collecting duct, an aldosterone-dependent cotransporter is active (and responsible for the absorption of 1–5% of sodium), which is inhibited by mineralocorticoid receptor antagonists.⁶

Chloride and tubuloglomerular feedback

Chloride is freely filtered by glomeruli. Approximately 60% of chloride is absorbed by the proximal renal tubule. Its concentration in urine depends proportionally on sodium concentration and is regulated by a number of transport processes.⁹ Macula densa (MD), which is responsible for physiological tubuloglomerular feedback in the kidney and plays a role in sodium and chloride concentration regulation, is important for efficient function of the organ. It is located in the place where the distal tubule approaches the renal corpuscle and acts as an osmoreceptor of urine flowing through the distal convoluted tubule.⁶ The MD reacts to changes in chloride concentration and the signal indicating changes in osmotic pressure are transmitted to the afferent glomerular arteriole. Describing the so-called “chloride theory”, Kataoka draws attention to the essential role of chloride in the pathogenesis of congestion in AHF. Low chloride load (along with low sodium load) in the urine of patients with AHF, in whom there is an increased sodium resorption in the proximal tubule, stimulates the excretion of renin by juxtaglomerular cells. Renin causes the dilation of the glomerular afferent arteriole, the hyperfiltration of glomeruli and, as a result, the activation of the vicious circle of the RAA.^{10,11} In turn, an increase in the influx of sodium and chloride into the distal tubule activates tubuloglomerular feedback by the breakdown of adenosine triphosphate (ATP) into adenosine, which leads to the constriction of the afferent glomerular arteriole and stops the activation of the RAA. Thanks to tubuloglomerular feedback, the nephron is also protected against hyperfiltration.^{6,12}

Renal interstitium

In AHF, increased FF, which can be present even before the occurrence of a significant decrease in eGFR, causes significant changes in both hydrostatic and colloidal osmotic pressure in peritubular capillaries as well as in the interstitial portion of the kidney. Due to the fact that the kidneys are surrounded by a fibrous and fatty capsule and the renal fascia, hydrostatic pressure is evenly increased in the lumen of peritubular capillaries and renal interstitium (renal venous hypertension), while the oncotic pressure of the interstitial fluid decreases due to increased flow of lymph, which flushes out interstitial proteins. On the other hand, peritubular capillaries are impermeable to plasma proteins, which explains why intracapillary colloidal osmotic pressure remains high. These mechanisms facilitate passive resorption of sodium with resorption of water.^{6,13}

Natriuresis and diuretic treatment strategy

Early measurement spot urine sodium (UNa) may be useful in identifying the patients who show poor response to diuretic treatment. In a prospective observational study, UNa was measured after the administration of the first dose of an intravenous diuretic medication. The risk of composite primary endpoint (death from any cause after 90 days, the use of a mechanical circulatory support system at hospital admission and inotropic agents at discharge) was twice as high in patients with UNa ≤ 60 mmol/L. Worsening renal function (WRF) occurred significantly more often in patients with UNa < 60 mmol/L.¹⁴ In a Renal Optimization Strategies Evaluation (ROSE)-AHF study, a lower value of UNa ≤ 60 mmol/L within the first 24 h of diuresis was characteristic of patients in whom there was a risk of extended hospitalization.¹⁵ In addition, the evaluation of renal function, understood as eGFR, does not provide reliable information on sodium balance.¹⁶ Maintained eGFR profile (60 mL/min/1.73 m²) in patients with HF and UNa ≤ 60 mmol/L is associated with high annual mortality rate.^{16,17} Early monitoring, consisting in the recording of UNa 50–70 mmol/L after 2 h and/or diuresis 100–150 mL within the first 6 h of treatment, usually makes it possible to identify patients showing an inadequate response to diuretic therapy.^{1,18,19} Therefore, it is necessary to interpret changes in renal function adequately early to identify patients in whom there is a risk of WRF and a lack of clinical improvement.^{20,21} Furthermore, in AHF, sodium excretion is related to clinical status and has a different prognostic value between early phase of hospitalization and at discharge.²² As a result, the physician will be able to make the decision of modifying the dose of the loop diuretic (double the dose) in order to obtain maximum plasma concentrations of the medication, or using sequential nephron blockade, i.e., combining the treatment with diuretics with a different mechanism of action.¹

Phenotypes of CRS

In some HF patients, acute kidney injury (AKI) leads not only to transient but also permanent impairment of glomerular filtration. Apart from hemodynamic mechanisms (impaired organ perfusion due to decreased CO and high central venous pressure (CVP)), an important role is played by the dysfunction of SNS, activation of the RAAS, disruption of the hypothalamic–pituitary axis, and stimulation of inflammatory reactions, including changes in cytokine signalling.^{23,24} It should be noted, however, that AKI may be iatrogenic and associated with suboptimal dosing of diuretics in patients with HF. Such treatment may increase the risk of excessive decongestion by decreasing intravascular volume, with secondary development of prerenal failure. From the clinical perspective, it is very important to identify this phenomenon quickly, for example by using

early biomarkers of renal tubular injury.²⁵ This strategy may play a key role in the appropriate modification of treatment and prevention of the development of CRS.

CRS type I

Sudden worsening of the CO (caused by myocardial ischemia, arrhythmia, severe valvular heart diseases, or myocarditis), that results in a cascade of hemodynamic and neurohormonal changes, leads to the arterial underfilling.²⁶ It causes RBF reduction, secondary activation of the compensatory mechanisms of RAAS and an increase in SNS tension. Angiotensin II activity results in the constriction of the efferent glomerular arteriole. In order to maintain optimal renal perfusion and constant FF, through an increase in the expression of vasodilators (prostaglandin, nitric oxide), the afferent glomerular arteriole is dilated.^{6,26,27} An increase in FF initially masks the absolute decrease in eGFR, but after reaching the maximum FF at the value of ~60%, further RBF decrease causes a significant linear decrease in eGFR. Ultrafiltration pressure gradient cannot be maintained any longer at the entire length of the glomerular capillary, which partially loses its ultrafiltration efficiency (the “wasted capillary” phenomenon occurs). It leads to a decrease in the general number of functionally active nephrons, causing a decrease in glomerular filtration.¹ Reactively increased secretion of vasopressin results in reverse resorption of water from the collecting duct of the nephron.³ Increased reflex adrenaline secretion causes a significant increase in renal vascular resistance, which leads to further impairment of renal perfusion. In addition, the expression of endothelin I (which is a substance with strong vasoconstrictive properties)

leads to vasoconstriction, fostering remodeling processes and renal vascular fibrosis.²⁸ Also, abnormalities in the venous area of renal capillaries, stemming from increased CVP, lead to renal interstitial edema, hypoxia and dysfunction of renal tubules (resulting from increased hydrostatic pressure and impaired outflow of blood from the kidneys). In a similar mechanism, increased intra-abdominal pressure (IAP), occurring, for example, in the case of coexisting ascites, leads to an impaired renal perfusion due to compression. This is due to a decrease in abdominal perfusion pressure, which is the difference between mean arterial pressure and IAP.²⁹

CRS type 2

Type 2 CRS is developed secondary to chronic HF, in the case of which we observe gradual, progressive activation of compensatory mechanisms (stimulation of RAAS, SNS and endothelin overproduction). These processes lead to worsening of renal perfusion through the development and perpetuation of structural changes in the renal parenchyma, renal vascular fibrosis as well as dysfunction of renal tubules. Apart from its vasoconstrictive effect, endothelin 1 production contributes to low urine sodium excretion, the occurrence of inflammation in the kidneys and increased expression of aldosterone. Moreover, the co-existing synthesis of fibronectin stimulates fibrotic processes that are frequently irreversible.³⁰ Aldosterone shows expression in preglomerular vessels, glomeruli and along distal tubules. Its increased production leads to vascular remodeling, glomerular sclerosis, generalized endothelial dysfunction, and increased oxidative stress.³¹ The CRS has been divided into 5 subtypes (Fig. 2).³

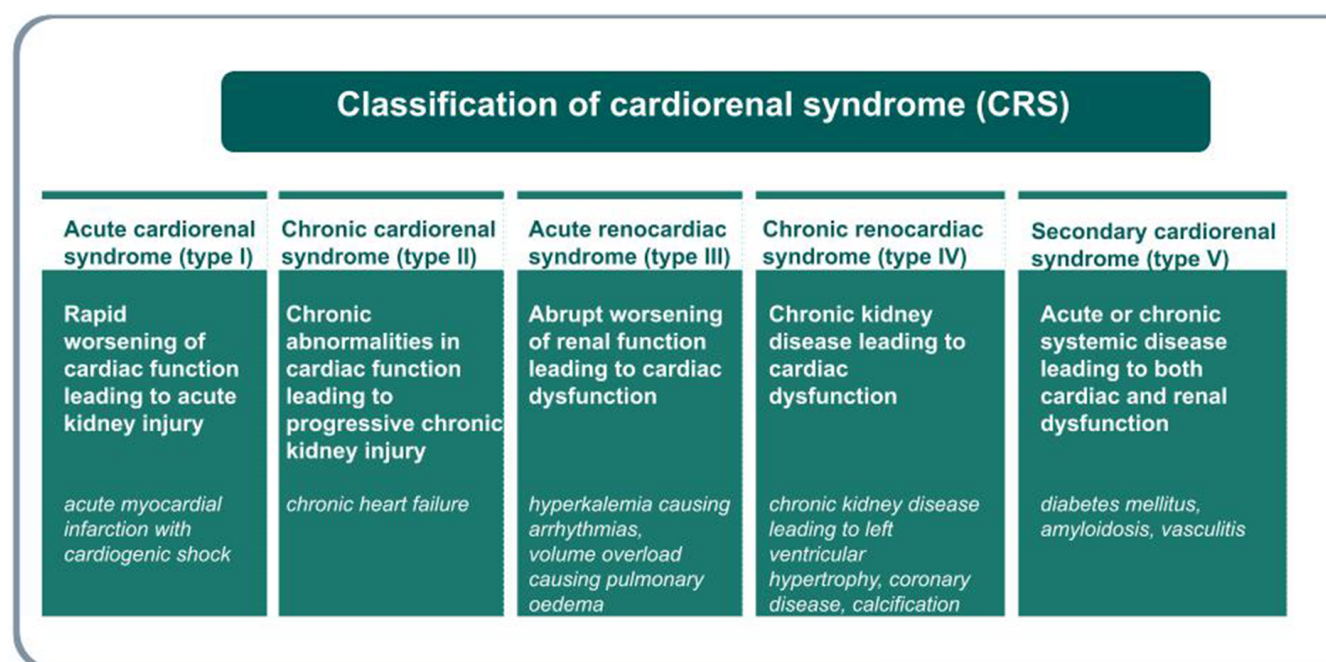


Fig. 2. Cardiorenal syndrome (CRS) subtypes

CRS: the updated concept

The AHF is a complex syndrome involving numerous organs, including kidneys.³² The kidney is an important homeostatic organ and its activity is closely interrelated with the function of the cardiovascular system.²⁴ Although CRS subtypes systematize the knowledge that allows for research on the interaction between the cardiovascular system and the kidneys, it is only a simplification that ignores the interaction between the kidneys and other key organs and systems (lungs, liver, skeleton, gastrointestinal tract and its microbiome, SNS, adipose tissue, skeletal muscles).^{33,34} It is crucial to notice the role of the kidneys in the metabolism of carbohydrates³⁵ as well as in the regulation of oxygenation of all tissues through their participation in the metabolism of iron and hemoglobin.³⁶ This homeostatically central role of the kidneys means that a dysfunction in any of these organs may have an impact on kidney function and such impact may be responsible for the differentiation of the renal response to various cardiovascular diseases.

Since the definition of CRS was developed, the understanding of the heterogeneity of HF, especially the role of other diseases and organs beyond the circulatory system, has increased significantly.³⁷ For this reason, the analysis of renal function within the conceptual paradigm of the CRS has exhausted all its options. There is a need for an interdisciplinary concept in which it will be possible, on the one hand, to understand the causes of high heterogeneity of renal function in HF and during its treatment, and on the other hand, to identify such functional renal responses and the circumstances of their emergence that are clinically unfavorable. Regardless of the phenotype of HF, the functional renal response to its presence and treatment may fall into one or a combination of the following clinically important categories:

- inadequate control of the extracellular fluid volume with different responses to the diuretics,
- decrease in glomerular filtration,
- decrease in diuresis,
- hyperkalemia/hypokalemia,
- hyponatremia,
- acidosis/alkalosis with hypochloremia.

The abovementioned dysregulation involving the kidneys occurs in everyday medical practice and it is difficult to relate it to the established concepts of KD, which includes its 2 types (acc. to KDIGO 2012):

1. CKD with eGFR below 60 mL/min/1.73 m² for 3 months or eGFR over 60 mL/min/m² with additional evidence of kidney injury:

- albuminuria/proteinuria,
- macroscopic or microscopic changes,
- etiology (diabetes, hypertensive, interstitial disease, etc.).

2. AKI with an increase in serum creatinine concentration (SCr) by ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) within 48 h,

or a ≥ 1.5 -fold increase within the previous 7 days, or a decrease in diuresis by < 0.5 mL/kg/h within 6 h.

These 2 types of KD can overlap, and this is very common in a significant percentage of patients with HF. However, these syndromes do not include abnormalities in fluid and electrolyte balance, fluid overload and resistance to diuretics. In clinical practice, we see patients with HF with preserved or reduced ejection fraction with concurrently impaired glomerular filtration, hyperkalemia or hypochloremic alkalosis due to the use of diuretics.

WRF in the course of HF

The AKI is associated with an increased risk of hospitalization and high in-hospital and post-discharge mortality.^{38,39} It is important to note that the AKI is a clinical syndrome and is not synonymous to acute renal failure (ARF). The coexistence of a rapid, persistent worsening renal function, increased concentration of renal injury markers, accumulation of nitrogenous and non-nitrogenous metabolic products, as well as profound electrolyte disturbances leads to ARF. Based on, for example, the Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease (RIFLE) criteria, we can calculate risk and damage and predict gradual progression of renal disease to end-stage renal failure. However, they only make it possible to characterize successive stages of renal failure development, without necessarily showing sensitivity in the detection of early intrarenal dysfunction.³ Unfortunately, there are patients who remain at risk of developing progressive CKD, despite complete or nearly complete restoration of renal function after an AKI episode. The occurrence of AKI in patients previously diagnosed with CKD is associated with accelerated progression thereof as well as the occurrence of end-stage renal failure. The AKI occurs mainly in HF patients hospitalized due to AHF. The incidence of AKI in population is $\sim 20\%$.^{40–42} The significance of WRF among patients with AHF has been emphasized for years.^{40,43} The presence of WRF, understood as an increase in SCr > 0.3 mg/dL in serum or a decrease in eGFR by $> 25\%$ (expressed in mL/min/1.73 m², calculated according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula), together with worsening or lack of improvement in signs and symptoms of AHF, is known as the “true WRF”. This condition requires intensification and optimization of pharmacological treatment (and, in some cases, the introduction of renal replacement therapy), especially when resistant fluid overload and metabolic disorders (hyperkalemia and acidosis) are also present, and is associated with worse prognosis. Authors of one study observed that general mortality increased in a 12-month follow-up of patients with true WRF (in a population of 266 patients with HF, 73 patients (27%) reached endpoint). In the group of patients with true WRF death occurred in 9 out of 11 (82%) patients, in the group with pseudo-WRF in 3 out of 27 (11%)

patients and in the group without WRF in 61 out of 228 patients (27%) ($p < 0.001$).^{20,21} Importantly, in patients with simultaneously preserved diuresis, effective decongestion and improvement in clinical condition during the course of treatment, an increase in creatinine/decrease in eGFR does not imply worse prognosis (“pseudo WRF”).^{1,21} It is also worth noting that the administration of loop diuretics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or aldosterone antagonists before hospitalization due to HF does not have an impact on an increased risk of WRF. Pseudo-WRF may occur as a result of the implementation of a targeted therapy reflecting the neurohormonal blockade, understood as the inhibition of the RAA system, and it is not necessarily a sign of direct renal dysfunction. Only isolated changes in SCr occur in this group of patients.^{1,2} Therefore, a consistent evaluation of renal function must be conducted in each patient suffering from HF, especially from AHF. Such strategy makes it possible to assess the effectiveness, efficacy and – thus – safety of the treatment. Therefore, researchers are still seeking markers that are sensitive, easy to determine and available that will be helpful in identifying patients with sub-clinical AKI who have an increased risk of adverse outcomes. There are some systems that prevent intravascular hypovolemia during decongestion, which may reduce the risk of WRF; however, this issue needs further investigation.⁴⁴ The safety of ultrafiltration also needs to be clarified in the future.⁴⁵

Biomarkers of AKI

Monitoring of SCr, as a common endogenous marker of glomerular filtration function, is a standard in the evaluation of renal function. This method, however, has a number of limitations. Creatinine, a product of creatine metabolism, which is a reserve of high-energy phosphates in skeletal muscles, is freely filtered by renal glomeruli, without being resorbed or secreted in the kidney (except for 15% creatinine in urine which comes from tubular secretion in the proximal tubule through excretion of organic cations).⁴ When eGFR is reduced, its half-life extends from 4 h to even 24–72 h. It is particularly important in the context of impaired metabolism in patients with end-stage renal disease (ESRD), in whom creatinine can be excreted or metabolized via extrarenal pathways (up to 66% of daily production), most likely by intestinal flora.^{46,47} Therefore, SCr may increase only after 24–36 h despite early renal injury, which significantly delays the diagnosis of AKI.^{1,7,47,48} There are also reports of delayed increases in SCr despite changes in eGFR occurring already at an early stage of AKI, which can only be visible after a 50% loss of renal functional capacity.⁴⁹ In addition, SCr depends not only on glomerular filtration function, but also on factors such as sex, age and body weight. In patients with low muscle mass, features of cachexia, liver diseases or sepsis, SCr is lower and, as a result, eGFR may

be overestimated. A protein-rich diet – consuming large amounts of boiled meat – leads to an increase in SCr caused by increased intestinal resorption of creatinine from consumed meat.^{1,7,46–48} Thus, an increase in its SCr is not specific for early renal tubule damage (but is rather an effect of the loss of glomerular filtration function) and requires consideration of prerenal and extrarenal causes.^{47,49} Blood urea nitrogen (BUN) evaluation is also worth mentioning, which is also helpful in diagnostic evaluation of moderate and severe CKD, regardless of eGFR. It has also been shown that increased levels of BUN in AHF patients, even those in whom SCr levels are normal or slightly elevated, are correlated with increased mortality. The necessity to take into account SCr and the inertia of analysis resulting thereof, constitutes a limitation of the method.⁵⁰ General urinalysis is a widely available clinical parameter with diagnostic value in the evaluation of structural and functional causes of KD. The evaluation of urine sediment examination, based on the evaluation of active sediment, the number and type of epithelial cells or casts, is significant in diagnosis of KD. This interpretation, however, frequently does not indicate precisely whether the disease is acute or chronic.³ Renal function should also be considered when evaluating the clinical significance of urine osmolality. Low urine osmolality is an independent risk factor for CKD progression, and its predictive ability is not superior to eGFR.⁵¹

Novel renal biomarkers

In the last decade, a very interesting diagnostic platform appeared among urinary markers that are of significance in early prediction of AKI. Such biomarkers can be divided into several groups according to their biological origin and time of release after renal injury (Table 1), or potentially reversible or irreversible effects on AKI (Fig. 3).⁵²

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

The best known marker is the neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), which is a sensitive and specific urine and serum biomarker for predicting AKI at an early stage. A 10-fold increase in NGAL serum concentration and over a 100-fold increase in its concentration in the urine of adults has been observed in AKI.^{49,53} In a meta-analysis of 10 studies involving 2000 patients with CRS, an increase in serum and urine level of NGAL were predictive for renal replacement therapy and death.³ What is more, an increase in serum NGAL indicates AKI progression after cardiac surgeries, secondary to post-contrast AKI, as well as septic shock in children.⁴⁹ Importantly, its high level is observed in the case of inflammation, as NGAL is an acute phase reactant and can be released from neutrophils and macrophages.⁵⁴ Therefore, in the context of diagnostic evaluation and intervention in early renal tubular injury, the dynamics of NGAL synthesis, both in the serum and

Table 1. Novel biomarkers of AKI

Renal biomarker	Anatomical and biological origin	Distribution after renal injury
NGAL	25 kDa glycoprotein produced by neutrophils and epithelial cells of kidney, trachea, lung, myocardium, stomach, and colon	– released from proximal and distal tubular cells – increased serum and urinary concentration within 2–4 h
KIM-1	transmembrane glycoprotein	– produced by proximal tubular cells – increased urinary concentration within 24–48 h
Cystatin C	13 kDa cysteine protease inhibitor produced by all nucleated cells; is freely filtered in glomeruli and reabsorbed by proximal tubular cells	– released from proximal tubular cells – increased urinary concentration within 12–24 h
IGFBP-7 TIMP-2	metalloproteinases involved in G1 cell cycle arrest at an early stage of renal tubular cell injury	– increased urinary concentration within 12 h
L-FABP	14 kDa intracellular lipid chaperone produced in proximal tubule and hepatocytes	– increased urinary concentration in 1 h
IL-18	pro-inflammatory cytokine	– released from proximal tubular cells within 6–24 h
NAG	lysosomal enzyme	– produced by proximal tubular cells within 12 h

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – kidney injury molecule-1; IGFBP-7 – insulin growth factor-binding protein 7; NAG – N-acetyl- β -D-glucosaminidase; IL-18 – interleukin-18; L-FABP – urinary L-type fatty acid-binding protein; TIMP-2 – tissue inhibitor of metalloproteinases.

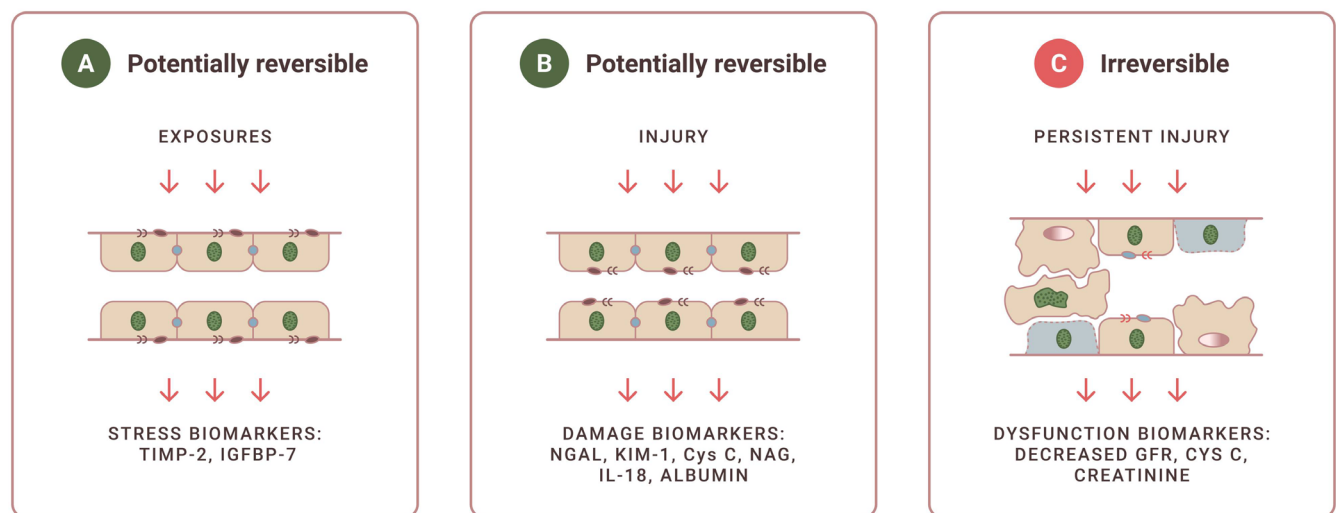


Fig. 3. Effect of reversible and irreversible renal injury on acute kidney injury (AKI)

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – kidney injury molecule-1; IGFBP-7 – insulin growth factor-binding protein 7; NAG – N-acetyl- β -D-glucosaminidase; IL-18 – interleukin-18; L-FABP – urinary L-type fatty acid-binding protein; TIMP-2 – tissue inhibitor of metalloproteinases; GFR – glomerular filtration rate; Cys C – cystatin C.

urine, can be a useful tool for a noninvasive evaluation of AKI, even before the development of clinically evident form of the disease.⁵³

Kidney injury molecule-1

In ischemic or nephrotoxic kidney injury, kidney injury molecule-1 (KIM-1) is produced and accumulated in very large amounts on the membrane of the renal proximal tubules. Studies have shown an increase in KIM-1 expression in kidney biopsy samples with confirmed acute tubular necrosis. An increase in the concentration of this biomarker in urine is crucial, especially in ischemic AKI, compared to other causes (e.g., in the case of post-contrast nephropathy or CKD, even despite concomitant urinary tract infection).⁵⁵ Studies also suggest that the urinary KIM-1 may constitute a predictive factor for the introduction of renal replacement

therapy and causes a risk of death during hospitalization in patients with AKI. However, studies available to date are not sufficient to determine the cutoff value that is predictive for AKI in the setting of intensive medical care.⁵⁶

Cystatin C

In a study involving 444 patients in an intensive care unit (ICU), cystatin C (Cys C) concentration in urine was significantly higher in patients with sepsis or AKI. However, results of studies investigating the use of Cys C serum concentration in the detection of AKI in patients in ICU were conflicting.^{54,57,58} Therefore, Cys C (primarily due to its constant rate of secretion in the organism) is a good, early marker of GFR (without the impact of infection or liver diseases). Serum Cys C concentration also does not depend on age, sex, race, muscle mass, and

Table 2. Classifications of diuretics and their effect on the electrolyte balance (diuretic effect on serum chloride concentration)

Diuretic agent	Mechanism and site of action	Serum concentration			Urinary concentration			
		Na	Cl	K	Na	Cl	K	other
Loop diuretics	blocks Na/K/Cl cotransporter (loop of Henle)	↓	↓	↓	↑	↑	↑	–
Thiazide diuretics	blocks Na/Cl cotransporter (distal tubule)	↓	↓	↓	↑	↑	↑	–
MRA	blocks aldosterone receptor (collecting duct)	↓	→	↑	↑	?	↓	H ⁺ ↑ HCO ₃ ⁻ ↑
Acetazolamide	blocks carbonic anhydrase (proximal tubule)	↑→	↑	↓	↑	↓	↓	HCO ₃ ⁻ ↑ water↑
Aquaretic diuretics	blocks vasopressin V2 receptor (collecting duct)	↑	↑	↑	→	→	→	water↑↑↑
SGLT-2 inhibitors	blocks SGLT-2 (proximal tubule)	↑→	↑	→	↑→	↓	→	water↑ glucose↑

MRA – mineralocorticoid receptor antagonists, SGLT-2 – sodium-glucose cotransporter-2.

hydration. It is not, however, specific in diagnostic evaluation of AKI.⁵⁴

Other biomarkers that are worth mentioning include tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7). They are available for clinical use in the USA. In 728 critically ill patients not showing any signs of AKI, the determination of urinary levels TIMP-2 and IGFBP7 constituted a predictive value for the development of AKI ($p < 0.002$).³ The abovementioned renal markers in AKI have been summarized in Fig. 2.

Features of a perfect renal biomarker

Due to the limitations discussed above, researchers are constantly seeking an ideal diagnostic biomarker for predicting AKI. It should be characterized by, among other things, high specificity for the kidneys, the ability to distinguish types, duration and etiology of AKI (renal injury, including tubular and glomerular, prerenal and extra-renal AKI). It is recommended that its increase provide early information about kidney dysfunction and illustrate the scale of such damage (with an established threshold for the assessment of dysfunction progression and regression). It should also be widely available in everyday clinical practice and be easy, precise and quick in terms of determination, as well as inexpensive.⁴⁹ Despite intensive search, an ideal marker for early diagnosis of AKI has not been found yet, which seems understandable due to structural heterogeneity of the kidneys.

Classification of diuretics: clinical perspectives

Using the selected renal biomarkers may be helpful in predicting AKI, but there is no evidence on their effect on diuresis. The novel CRS-guided approach, which takes

into account the importance of metabolism of both sodium and chloride, is important to regulate plasma volume, diuresis and natriuresis during decongestive treatment in AHF. The pathophysiological mechanisms in various nephron segments explain the crucial role of these electrolytes and highlight the need for proper choice of a combination of the different diuretic classes. Dyschloremia is postulated as one of the main causes of worsening HF during decongestive treatment.⁵⁹ A new classification of diuretics based on their effect on serum chloride concentration has been proposed in recent years. This concept is consistent with recent clinical observations that chloride-regaining diuretics preserve plasma volume, enhance vascular “tonicity” and avoid diuretic resistance (Table 2).⁶⁰

Study limitations

The study lists selected renal biomarkers which are gaining increasing interest in research, but listing them all would exceed the scope of this publication. In addition, the review was limited to selected pathophysiological mechanisms related to the interdisciplinary complex issue involving cardioneurology.

Conclusions

These complex physiological interactions with anatomical and physiological division of the nephron determine the stability and water and electrolyte balance of the body. Not only aquaresis, but also natriuresis and chloride serum concentration may constitute a practical and useful idea for the evaluation of efficient decongestion in patients with HF. Complex assessment, involving such elements as permeability of the proximal tubule wall and tubuloglomerular feedback, in the context of sodium and chloride balance, with the use of biomarkers of renal function, may

play an important role in the evaluation of patients with HF at risk of AKI. Therefore, there is a need to update the concepts of CRS and strategies for their treatment in the context of renal function and its interaction with multiple organs.

ORCID iDs

Aneta Kosiorek  <https://orcid.org/0000-0002-7505-587X>
 Jan Biegus  <https://orcid.org/0000-0001-9977-7722>
 Piotr Rozentryt  <https://orcid.org/0000-0002-8979-2205>
 Magdalena Hurkacz  <https://orcid.org/0000-0003-0846-3168>
 Robert Zymliński  <https://orcid.org/0000-0003-1483-7381>

References

- Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584–603. doi:10.1002/ejhf.1697
- Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–469. doi:10.1093/eurheartj/ehz386
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. A scientific statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):E840–E878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664
- Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):96–107. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.010
- Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F. Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(2):123–137. doi:10.1111/1440-1681.12034
- 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. doi:10.1093/eurheartj/ehx035
- Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2349–2357. doi:10.1056/nejmoa1614329
- Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, 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. doi:10.1002/ejhf.35
- Nagami GT. Hipercloremia: por qué y cómo. *Nefrologia.* 2016;36(4):347–353. doi:10.1016/j.nefro.2016.04.001
- Verbrugge F, Dupont M, Bertrand P, 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. doi:10.1080/AC.70.3.3080630
- Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the “chloride theory”: Worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):623–631. doi:10.1002/ehf2.12191
- Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol.* 1998;274(2):R263–R279. doi:10.1152/ajpregu.1998.274.2.r263
- Lewy JE, Windhager EE. Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Am J Physiol.* 1968;214(5):943–954. doi:10.1152/ajplegacy.1968.214.5.943
- Luk A, Groarke JD, Desai AS, et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J.* 2018;203:95–100. doi:10.1016/j.ahj.2018.01.013
- Cunningham JW, Sun JL, Mc Causland FR, et al. Lower urine sodium predicts longer length of stay in acute heart failure patients: Insights from the ROSE AHF trial. *Clin Cardiol.* 2020;43(1):43–49. doi:10.1002/clc.23286
- Biegus J, Zymliński R, Testani J, et al. Renal profiling based on estimated glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):729–739. doi:10.1002/ejhf.2053
- Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):624–633. doi:10.1002/ejhf.1428
- Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(6):392–399. doi:10.1016/j.cardfail.2014.03.006
- Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002370. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
- Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):760–767. doi:10.1002/ejhf.746
- Sokolski M, Zymliński R, Sokolska JM, Biegus J, Banasiak W, Ponikowski P. True worsening renal function identifies patients with acute heart failure with an ominous outcome. *Polish Arch Intern Med.* 2019;129(5):357–360. doi:10.20452/pamw.4453
- Biegus J, Zymliński R, Fudim M, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: Differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2597–2602. doi:10.1002/ehf2.13372
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703–711. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHP507
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051
- Van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(33):2577c–2585c. doi:10.1093/eurheartj/ehv588
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J.* 2005;26(1):11–17. doi:10.1093/eurheartj/ehi020
- Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031–1042. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077
- Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(Suppl 3):78–88. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01689.x
- Damman VM, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582–588. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080
- Zymliński R, Sierpiński R, Metra M, et al. Elevated plasma endothelin-1 is related to low natriuresis, clinical signs of congestion, and poor outcome in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3536–3544. doi:10.1002/ehf2.13064
- Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-β and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(5):1314–1322. doi:10.1093/ndt/gfl780
- Zymliński R, Sokolski M, Biegus J, et al. Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):744–750. doi:10.1002/ejhf.1378
- Evenepoel P, Opdebeeck B, David K, D'Haese PC. Bone–vascular axis in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(6):472–483. doi:10.1053/j.ackd.2019.09.006
- Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain–gut–kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):442–456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2
- Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:1–9. doi:10.1016/j.diabres.2017.07.033
- Eckardt KU. Iron and oxygen sensing: Discovering intricate links. *Kidney Int.* 2019;95(3):482–484. doi:10.1016/j.kint.2019.01.003

37. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: A study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(9): 1025–1033. doi:10.1007/s00392-019-01430-0
38. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422–430. doi:10.1016/j.cardfail.2007.03.011
39. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339–352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
40. Holgado JL, Lopez C, Fernandez A, et al. Acute kidney injury in heart failure: A population study. *ESC Hear Fail.* 2020;7(2):415–422. doi:10.1002/ehf2.12595
41. Go AS, Hsu CY, Yang J, et al. Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6): 833–841. doi:10.2215/CJN.12591117
42. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute kidney injury and mortality prognosis in acute coronary syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology.* 2018;23(3):237–246. doi:10.1111/nep.12984
43. Fortrie G, De Geus HRH, Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: A narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care.* 2019;23(1):24. doi:10.1186/s13054-019-2314-z
44. Biegus J, Zymlinski R, Siwolowski P, et al. Controlled decongestion by relieve therapy in acute heart failure: Results of the TARGET-1 and TARGET-2 studies. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9):1079–1087. doi:10.1002/ehf.1533
45. Urban S, Blaziak M, Biegus J, Zymlinski R. Ultrafiltration in acute heart failure: Current knowledge and fields for further research. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(7):1–10. doi:10.17219/ACEM/135347
46. Małyszko J. Przewlekła niewydolność nerek – problem tylko kardiologów? *Choroby Serca i Naczyń.* 2005;2(2):78–83. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12216. Accessed September 17, 2021.
47. Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: Methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):258–266. doi:10.1097/01.mnh.0000444813.72626.88
48. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016;20(1):299. doi:10.1186/s13054-016-1478-z
49. Lisowska-Myjak B. Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrol.* 2010;3(2):71–81. https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/10386. Accessed September 16, 2021.
50. Khoury J, Bahouth F, Stabholz Y, et al. Blood urea nitrogen variation upon admission and at discharge in patients with heart failure. *ESC Hear Fail.* 2019;6(4):809–816. doi:10.1002/ehf2.12471
51. Lee MJ, Chang TI, Lee J, et al. Urine osmolality and renal outcome in patients with chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):1089–1100. doi:10.1159/000502291
52. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394(10212):1949–1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2
53. Makris K, Kafkas N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Adv Clin Chem.* 2012;58:141–191. doi:10.1016/B978-0-12-394383-5.00012-6
54. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):547–558. doi:10.1681/ASN.2007040469
55. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–4142. doi:10.1074/jbc.273.7.4135
56. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(3): F552–F563. doi:10.1152/ajprenal.00285.2002
57. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta.* 2002;323(1–2):121–128. doi:10.1016/S0009-8981(02)00177-8
58. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(3): 288–291. doi:10.1515/CCLM.2006.050
59. Kataoka H. Chloride in heart failure syndrome: Its pathophysiologic role and therapeutic implication. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):407–428. doi:10.1007/S40119-021-00238-2
60. Kataoka H. Proposal for new classification and practical use of diuretics according to their effects on the serum chloride concentration: Rationale based on the “chloride theory.” *Cardiol Ther.* 2020;9(2): 227–244. doi:10.1007/S40119-020-00172-9

7.2. Publikacja 2

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

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymlński R.

Pol Arch Intern Med 2023 Jul 6:16526. doi: 10.20452/pamw.16526.

Badanie opisane w publikacji 2 zostało sfinansowane w ramach subwencji SUB.E190.19.052 oraz SUBZ.A460.23.005

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.

**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**

Authors: Aneta Kosiorek, Szymon Urban, Jerzy Detyna, Jan Biegus, Magdalena Hurkacz,
Robert Zymlński

Article type: Original article

Received: March 28, 2023.

Revision accepted: June 26, 2023.

Published online: July 6, 2023.

ISSN: 1897-9483

Pol Arch Intern Med.

doi:10.20452/pamw.16526

Copyright by the Author(s), 2023

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License ([CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at pamw@mp.pl.

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

Aneta Kosiorek¹, Szymon Urban¹, Jerzy Detyna², Jan Biegus¹, Magdalena Hurkacz³, Robert Zymlński¹

1 Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Poland

2 Department of Mechanics, Materials and Biomedical Engineering, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland

3 Department of Clinical Pharmacology, Wrocław Medical University, Poland

Correspondence to: Szymon Urban, MD, Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Borowska 213, Wrocław, Poland, szymon.urban.wro@gmail.com, Tel. +48 71 733 11 12

What's new?

The main goal of treatment of patients with acute heart failure (AHF) is to achieve safe, effective decongestion that translates into clinical improvement. Loop diuretics remain the cornerstone of decongestive therapy, yet in some clinical situations they might be insufficient. Acetazolamide is a diuretic used to treat several illnesses (i.e. glaucoma, idiopathic intracranial hypertension, altitude sickness). It reduces sodium reabsorption in the proximal renal tubule, which promotes diuresis. The intravenous (iv) form of acetazolamide has recently been evaluated in AHF, indicating that the addition of acetazolamide (iv) to loop diuretics leads to more successful decongestion compared to the standard care. Whether the

same effect can be achieved with oral form of acetazolamide (the only form of the drug that is available in Poland) remains unanswered. Our study provides encouraging findings about diuretic, natriuretic and chloride regaining effects of combined decongestive therapy with oral acetazolamide in AHF patients with volume overload.

Abstract

Introduction: Decongestion is a therapeutic target in acute heart failure (AHF).

Acetazolamide is a diuretic that decreases proximal tubular sodium reabsorption, and may also reverse hypochloremia.

Objectives: We assessed the decongestive, natriuretic and chloride-regaining effects and the renal safety profile of 250 mg oral acetazolamide used as an add-on therapy in AHF.

Patients and methods: This prospective, randomized study was conducted at the Institute of Heart Diseases in Wroclaw, Poland, and involved patients with AHF who were randomly assigned to receive either 250 mg oral acetazolamide or standard of care and underwent clinical and laboratory followed up.

Results: The study population consisted of 61 patients with 31 (51%) in the acetazolamide group. The mean age of the patients was 68 years (SD 13 years), 71% were men. The acetazolamide group vs. control group demonstrated significantly higher cumulative: diuresis after 48 hours and after 72 hours; negative fluid balance, weight loss after 48 hours, weight loss throughout the hospitalization, natriuresis and serum chloride concentration. In terms of the renal safety profile no increase in creatinine concentration and urinary renal biomarkers was noted.

Conclusions: Oral acetazolamide seems to be a valuable add-therapy in comprehensive decongestive treatment in AHF.

Key words

acetazolamide, congestion, heart failure, natriuresis, renal biomarkers

INTRODUCTION

Acute heart failure (AHF) despite advances in therapy, remains the state of poor prognosis [1]. Congestion plays a significant role in the AHF pathophysiology and constitute the important therapeutical target [2]. Recently the novel approach for the decongestive therapy has emerged [3]. Combination of diuretics classes allows to involve different mechanisms of action in various nephron segments, to ensure an effective and efficient course of treatment. It should be emphasized that ineffective diuresis, natriuresis and dyschloremia are among the multiple causes of worsening AHF [4-8].

There is a growing trend for acetazolamide in decongestive therapy in patients with AHF [3,9-11]. The ADVOR trial showed, that the addition of 500 mg of intravenous acetazolamide to loop diuretics in patients with AHF with volume overload resulted in decongestion compared with the standardized therapy [3]. Acetazolamide blocks carbonic anhydrase in the proximal renal tubule, which increases the excretion of water, potassium, sodium and bicarbonate ions, strongly alkalizing urine [9]. It is also a good candidate for a chloride-regaining diuretic, which may help to preserve plasma volume and enhance vascular “tonicity” [9,12].

Orally administered diuretics have limited and variable bioavailability. Intestinal mucosal oedema and slow blood flow in the gastrointestinal tract found in HF patients additionally impair their absorption, potentially increasing resistance to diuretics [13-16]. Even though intravenous administration of acetazolamide is possible, the oral dosage has its advantages. Unlike IV, it does not require placement of an intravenous line reducing pain and the risk of infection. Another downside of IV administration is that the results of the study

could not be generalized to the outpatient population. The ADVOR trial, which demonstrated beneficial effects of IV administered acetazolamide, prompted us to question whether it would be possible to achieve similar results with the oral dosage form.

OBJECTIVES

The aim of our study was to analyze the spectrum of the decongestive, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide (250 mg) compared with standard of care, used on top of standard diuretic therapy.

PATIENTS AND METHODS

Study population

This prospective, randomized, single-blind (participants) study was carried out in the Institute of Heart Diseases in Wroclaw between February 2020 and November 2021. Participants were randomly assigned with 1:1 allocation (using randomization algorithm) to receive 250 mg acetazolamide or the standard of care. All consecutive patients hospitalized in our institution, whose primary cause of hospitalization was AHF, were screened for eligibility for the study. Patients who fulfilled the inclusion criteria which were: age of majority (≥ 18 years old), administration of intravenous furosemide on admission and ability to express the informed consent; and did not meet exclusion criteria i.e. acute coronary syndrome, cardiogenic shock, mean arterial pressure of < 65 mmHg or systolic blood pressure of < 90 mmHg at admission; history of severe liver disease, baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 mL/min/1.73 m² according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula; end-stage renal disease requiring renal replacement therapy or ultrafiltration, chronic angle-closure glaucoma; were included in the study. AHF diagnosis was stated following the European Society of Cardiology [ESC] guidelines [1].

Only patients who provided written informed consent were randomized to the study. The study was approved by the institutional Ethics Committee (approval number 502/2020) and carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice [17].

The worsening renal function (WRF) was defined as the increase of serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL or the decrease of the eGFR $\geq 25\%$ between any time points.

Study design

After admission to the hospital detailed information about patients' clinical history, co-morbidities, physical examination findings and prior treatment history was collected. The patients were observed over 3 consecutive days: day 1 (0-24h), day 2 (24-48h), day 3 (48-72h) and at discharge. At baseline, patients were randomized to receive acetazolamide (250 mg) orally, once daily (administered only until day 2) or to receive standard of care (control group). Although there was no strict protocol for diuretic dosing, furosemide was usually administered through short-term continuous infusion starting between 7:00 and 9:00 a.m. Venous blood and urine samples were collected and the clinical condition was assessed at the beginning of treatment (day 1), then on day 2, day 3 and at discharge. To reduce bias, we planned to take the first morning urine samples after diuretic administration. The clinical status of each patient was based on the assessment of signs and symptoms of heart failure i.e. oedema (0-1 point), pulmonary congestion (0-1 point), weight fluctuation. Assessment of dyspnea severity was performed with the use of a self-reported 11-point (0-10) Likert scale (where 0 corresponds to "absence of dyspnea" and 10 corresponds to "dyspnea of the worst severity").

Laboratory analysis of peripheral blood and urine samples

The laboratory parameters were assessed using the standard methods:

- Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (method: immunoenzymatic, Siemens, Marburg, Germany), troponin I (method: immunoenzymatic, single Dimension RxLMax, Siemens).
- Spot urine samples: urine sodium (UNa⁺), urine potassium, chloride, creatinine, urea.
- Additional urine samples were collected, centrifuged and frozen (at -70 °C) for further analysis of renal biomarkers: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) and cystatin C (Cys-C), which were measured with the use of the Quantikine ELISA Immunoassay Kit (R&D Systems. Inc., Minneapolis. MN. USA).

In patients who required an indwelling urinary catheter (~5%), urine samples were taken directly from the urinary catheter. All patients were instructed to limit their fluid intake during the study period to 1.5-2 L per 24 h within study period. Fluid balance was estimated on the basis of daily urine collection carried out during 24 h, from 6:00 a.m. to 6:00 a.m. on the following day. The diuretic efficiency was calculated based on the 24-hours urine output and total daily dose of furosemide.

Study outcomes

The following parameters were compared between the groups on each consecutive day:

- diuresis, fluid balance, weight loss
- natriuresis, serum chloride concentration, serum creatinine concentration and eGFR, calculated using MDRD formula
- the occurrence of WRF
- urinary levels of kidney biomarkers (NGAL, KIM-1, Cys C)

Statistical analysis

Continuous variables with normal distribution were presented as mean \pm standard deviation, variables with skewed distribution were described by medians with [upper and lower quartiles], nominal variables were indicated as numbers and percentages. Normality was measured with the Shapiro–Wilk test. Student's t-test for independent variables, Mann-Whitney U test, repeated measures analysis of variance (ANOVA), exact Fischer test and Newman-Keuls multiple comparison test were used as indicated for comparisons between both samples (taken from the patient population). Logistic regression was performed to assess the impact of the administered treatment on the WRF. The *P* value of < 0.05 was considered to be statistically significant. STATISTICA 13.3 (Tibco, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Study population

A total of 61 patients were enrolled, 31 of whom were randomized to the acetazolamide group and 30 to the control group. The mean age of the patients was 68 ± 13 years, 71% were men, and the mean left ventricle ejection fraction was 37% (SD 15%). The median of NTproBNP on admission was 7,045.5 [3,572-11,003] pg/mL. During hospitalization all patients received IV furosemide. In the acetazolamide group 11 (35%) patients received a vasodilator (nitroglycerin) and 2 (6%) received an inotropic agent (dobutamine) vs. 13 (43%) and 3 (10%) respectively in the control group ($p > 0.05$). The two groups did not differ in terms of the IV dosage of furosemide administered over 3 consecutive days (Table 2). Baseline characteristics and laboratory values of the study population are presented in Table 1.

Diuresis, negative fluid balance and weight loss

There was a significant difference in cumulative diuresis after 48 hours (day 2): 5300 ml [4050 - 6750 ml] vs. 3750 ml [2900 - 5150 ml], $p=0.01$ and after 72 hours (day 3) : 7800 ml [6500 – 9300 ml] vs. 5500 ml [4150 – 6900 ml], $p=0.004$. There was a greater diuresis after 24 hours (day 1): 2750 ml [1870-3950ml] vs. 1850ml [1450-3000 ml], $p=0.05$. There was a significant difference between values for negative fluid balance in the acetazolamide group vs. control group (day 1 [0-24h]: -1682 ml (SD 1042 ml) vs. -903 ml (SD 1320 ml), $p = 0.015$, $F= 6.33$; day 2 [24-48h]: -1232ml (SD 977 ml) vs. -597 ml (SD 1342 ml), $p=0.042$, $F=4.33$; day 3 [48-72h]: -1126ml (SD 834 ml) vs. -376 ml (SD 1143 ml), $p=0.006$, $F=8.32$). A comparison of the fluid balance between the groups is presented in Figure 1. There were significant differences between the two groups in terms of weight loss after 48 hours (acetazolamide group: 3.25 kg [1.7-4.8 kg]; vs. control group: 1.13 kg [0.4-4.2 kg], $p=0.03$) and weight loss throughout the whole course of the hospitalization (acetazolamide group: 5.3 kg [3.4-9.3 kg] vs. control group: 2.7 kg [0.0-7.0 kg], $p=0.02$). There was no significant difference in terms of weight loss after 24 hours (acetazolamide group: 2.0 kg [0.9-3.3 kg] vs. control group: 0.85 kg [0.0-3.3 kg], $p=0.10$). Diuresis data and weight loss for each consecutive day are shown in Table 2. The acetazolamide group had more severe pulmonary congestion at baseline (with no difference in peripheral oedema), but this difference disappeared in subsequent assessments (Table 2). The groups did not differ in terms of the liver function tests at baseline. Diuretic efficiency did not differ between the groups ($p= 0.07$).

Natriuresis

The baseline UNa^+ did not differ between both study arms. However, UNa^+ increased day by day, reaching statistical significance on day 2 (acetazolamide group: 114.7 mmol/L (SD 41

mmol/L), control group: 74.4 mmol/L (SD 44 mmol/L), $p=0.003$, $F=9.64$) and day 3 (acetazolamide group : 110.2 mmol/L (SD 41 mmol/L), control group: 76.4 mmol/L (SD 42 mmol/L), $p=0.006$, $F=8.24$) (Figure 2).

Serum chloride

There was a significant increase in serum chloride on day 2 in the acetazolamide group (104.7 mmol/L (SD 4 mmol/L)) compared to the control group (101.9 mmol/L (SD 4 mmol/L), $p=0.01$, $F=6.82$) and day 3 (105.3 mmol/L (SD 4 mmol/L) vs. 102.5 mmol/L (SD 4 mmol/L), $p=0.004$, $F=4.46$). At baseline and at discharge the difference between the two groups was not statistically significant ($p>0.05$) (Figure 3).

Creatinine, eGFR and occurrence of WRF

There were no significant differences in serum creatinine and eGFR between the acetazolamide group and the control group at any of the four time points ($p>0.05$) (Figure 4). The WRF was equally common in both groups: OR = 0.85 95% CI [0.27-2.68], in addition, not significant ($p=0.78$), but odds in both groups were different to produce OR=0.85 in the acetazolamide group.

Urinary renal biomarkers

NGAL

The urinary NGAL levels did not differ significantly at any timepoint. The difference was greater, but not significant, after 24 hours ($p=0.07$) (Figure 5).

Cys-C

There were no significant differences in urinary Cys-C levels between the acetazolamide and the control group at any of the four timepoints ($p>0.05$) (Figure 5). A greatest difference was

observed after 24 hours ($p=0.07$); however, it was not significant. In each group Cys-C levels increased significantly over time ($p<0.001$).

KIM-1

The change in urinary KIM-1 level was similar for both intervention arms at all four time points ($p > 0.05$). However, compared to the other time points, the difference was the greatest after 24 hours, although it did not reach a significance level ($p=0.08$) (Figure 6).

DISCUSSION

The study led to clinically meaningful findings, which may potentially confirm the comprehensive efficacy of oral acetazolamide in AHF. Oral Acetazolamide (250 mg daily for 3 days) in addition to a standard diuretic therapy resulted in improvement in the following: (i) diuresis leading to negative fluid balance, (ii) weight loss (iii) natriuresis, (iii) serum chloride concentration. Moreover, the therapy was safe with no increase in creatinine concentration nor any significant increase in urinary renal biomarkers (NGAL, Cys-C, KIM-1) of acute kidney injury.

Recently, there have been indications of the beneficial effect offered by the combination of a standard diuretic therapy including loop diuretics with acetazolamide, and there are several reasons that encourage the use of acetazolamide as an adjunct diuretic in AHF [3,9,10]. The combinational treatment with acetazolamide may be effective due to diuretics' different mechanisms of action in various nephron segments allowing for effective elimination of volume overload understood as simultaneous, effective removal of water and sodium from the body in HF patients. This is supported by several studies with IV acetazolamide [3,9,18]. DIURESIS-CHF, a randomized study involving patients with AHF and marked volume overload, found that the addition of acetazolamide 250-500 mg, administered as an intravenous bolus in addition to low-dose loop diuretics (bumetanide 1–2

mg bid) improves natriuresis and loop diuretic efficacy [9]. The multicenter, randomized, double-blind ADVOR trial confirmed that treatment with 500 mg IV acetazolamide in addition to IV loop diuretics led to significantly increased decongestion within 3 days of randomization and resulted in improved diuretic response measured by higher cumulative diuresis, natriuresis and shortened length of hospitalization [3]. Another small study involving 9 patients with HF revealed that addition of 250 mg of oral acetazolamide to 40 mg of furosemide produced a similar increase in diuresis compared to a double dose of furosemide [18].

In the context of natriuresis and chloride handling, the renal tubular function and tubuloglomerular feedback serve an important role in achieving effective diuresis and maintaining intravascular compartment's [19-21]. Natriuresis was shown to have strong impact on decongestion abilities in AHF as well as on the prognosis, while data on chloride is scarce [6-8,20,22]. The greatest amount of chloride is reabsorbed in the proximal convoluted tubule (PCT) [23]. Acetazolamide blocks carbonic anhydrase (located on the apical membrane of the PCT) resulting in increased levels of HCO_3^- in the urinary space, increasing the electrochemical gradient, which improves chloride reabsorption and may reverse hypochloremia [21]. Through this mechanism and bicarbonate excretion, the risk of alkalosis in HF is reduced [9,21]. In addition, acetazolamide activates the tubuloglomerular feedback mechanism (through greater delivery of chlorides to the macula densa cells) and, as a result, prevents the release of renin by the afferent arteriole of the nephron and the activation of the neurohormonal axis of the renin–angiotensin–aldosterone system [21]. According to the "chloride theory", a diuretic therapy that increases serum chloride will preserve plasma volume and renal function and it tends to inhibit the fluid shift from the intravascular to the interstitial space. In contrast, reducing serum chloride concentration through the use of standardized diuretic therapy for HF may adversely affect the treatment. Patients with

hypochloremia take higher doses of loop diuretics than those with normal serum chloride concentration [5]. A small retrospective study with acetazolamide confirmed that serum chloride concentration markedly increased in the acetazolamide group [10]. Moreover, our serum chloride findings confirmed the idea, that oral acetazolamide could be used as an adjunct to the diuretic therapy, especially in HF patients with volume overload and hypochloremia, with the aim of correcting electrolyte imbalance, especially during the early stages of decongestive treatment, which are crucial.

It should be noted that the dose of oral acetazolamide in our study was smaller compared to its intravenous form in the ADVOR trial and it was not increased in proportion to the patients' body weight. Due to the small number of recruited patients it was not possible to detect statistically significant differences in terms of resolving symptoms of HF, i.e. edema, rales, etc. between the two groups (Table 2). However, in spite of suspected limited bioavailability due to intestinal mucosal oedema flow found in HF patients, the study demonstrated successful diuresis, negative fluid balance and weight loss during the combinational therapy with oral acetazolamide. Although the diuretic efficiency (expressed as urine output per loop diuretic dose) was higher numerically in acetazolamide group, it did not reach statistical significance. We may speculate that this reflects the fact that our study was underpowered to detect the difference. Importantly, at baseline both groups did not differ in many markers that can reflect congestion status including: NT-proBNP, serum creatinine and liver function tests [24].

Congestion is associated with a worse prognosis and may lead to WRF [25,26], hence the quick and safe elimination of water and Na is essential for AHF therapy. Therefore, consistent evaluation of renal function should be conducted in each patient with AHF to ensure the safety of the treatment. The selected urinary renal biomarkers (NGAL, KIM-1, Cys-C), being more sensitive than creatinine, may be helpful in predicting WRF. However,

they are not widely used in everyday clinical practice, as their measurement can be a time-consuming and rather costly process [27-29]. Nonetheless, we used NGAL, KIM-1 and Cys-C in our study to be able to monitor patients more accurately and predict possible signs of WRF at the earliest possible stage. DIURESIS-CHF showed that the use of acetazolamide was associated with a WRF (defined as a > 0.3 mg/dL increase in serum Cr within 72h) during decongestive treatment in AHF, although no adverse impact on the clinical outcome was noted [9]. The ADVOR trial demonstrated that the incidence of WRF and adverse events was similar between the groups [3]. Our study confirmed, that a small dose of oral acetazolamide used in addition to a standard diuretic therapy may offer a good renal safety profile, without significant increase in creatinine, eGFR and urinary renal biomarkers. Noteworthy, the addition of acetazolamide to the standard diuretic care and its effect on higher diuresis did not cause a higher amount of WRF. It is an important signal, suggesting that volume depletion may be avoided even with the more exhaustive decongestion using acetazolamide. For those reasons, such a treatment strategy may be helpful in the comprehensive decongestive therapy for AHF.

Limitations of the study

- The relatively small number of patients enrolled in the study may be considered as a potential limitation.
- The group was imbalanced in terms of the HF phenotypes - there was an over representation of the HFrEF phenotype (61%). However, there was no difference in HF phenotypes between the study groups.
- Low number of patients on sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors may limit the generalizability of the results. However, our study was conducted between 2020 and 2021, prior to the publication of conclusive clinical trials on SGLT-2 inhibitors in AHF [30-32].

Importantly, in the ADVOR trial, patients who received SGLT-2 inhibitors were excluded. Safety and efficacy of the combination of SGLT-2 and acetazolamide should be further assessed.

Conclusions

The combination of low-dose diuretics with different sites of renal action (sequential nephron blockade) could be more effective and safer for the patient compared to the conventional high-dose monotherapy. This study provides significant evidence supporting the use of oral acetazolamide to achieve effective decongestion among patients with AHF, improve serum chloride concentration and natriuresis and potentially produce intrinsic reno-protective effects.

The authors declare no conflict of interest.

CONTRIBUTION STATEMENT AK and RZ conceived the idea for the study and contributed to the design of the research. All authors were involved in data collection. JD, AK, SU and JB analyzed the data. RZ coordinated funding for the project. All authors edited and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS THIS RESEARCH WAS FINANCIALLY SUPPORTED FROM THE SUBSIDY NO. SUB.E190.19.052 FOR THE DEPARTMENT OF HEART DISEASES, WROCLAW MEDICAL UNIVERSITY, POLAND.

References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599-3726.
2. Mullens W, Damman K, Harjola VP, 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: 137-155.
3. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1591-1600.
 4. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, 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: 133-142.
 5. Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the ‘chloride theory’: worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration. *ESC Hear Fail.* 2017; 4: 623-631
 6. Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 624-633.
 7. Biegus J, Zymlński R, Fudim M, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Hear Fail.* 2021; 8: 2597-2602.
 8. Biegus J, Nawrocka-Millward S, Zymlński R, et al. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and prognosis in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2021; 345: 54-60.
 9. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 1415-1422.
 10. 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: 1952-1960.
11. Kataoka H. Treatment of hypochloremia with acetazolamide in an advanced heart failure patient and importance of monitoring urinary electrolytes. *J Cardiol cases*. 2017; 17: 80-84.
 12. Kataoka H. Chloride in Heart Failure Syndrome: Its Pathophysiologic Role and Therapeutic Implication. *Cardiol Ther*. 2021; 10: 407-428.
 13. Imiela T, Imiela AM, Karczmarewicz G, Budaj A. Acidic urine as a novel risk factor for diuretic resistance and worse in-hospital prognosis in patients with acute heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Oct 27;131(10):16054.
 14. Elias C, Oliveira D, Soares-Carreira M, Amorim M, Araújo JP, Bettencourt P, Lourenço P. The ratio of furosemide dosage to urinary sodium concentration predicts mortality in patients with chronic stable heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Oct 27;131(10):16083.
 15. Frea S, Boretto P, Galluzzo A. Urinary pH assessment in patients with acute heart failure and resistance to diuretics: a step forward to a precision medicine approach in the treatment of acute heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Oct 27;131(10):16093.
 16. Josa-Laorden C, Rubio-Gracia J, Sánchez-Marteles M, Torcal P, Garcés-Horna V, Sola-Martínez A, Íñigo P, Giménez-López I, Pérez-Calvo JI. Elevated urinary kidney injury molecule 1 at discharge strongly predicts early mortality following an episode of acute decompensated heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Sep 26;132(9):16284.
 17. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. 1974; 353: 1418-1419.
 18. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997; 29: 367-372.
 19. Mullens W, Damman K, Harjola VP, 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: 137-155.
20. Biegus J, Zymlński R, Testani J, et al. Renal profiling based on estimated glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 729-739.
 21. Cuthbert JJ, Bhandari S, Clark AL. Hypochloraemia in Patients with Heart Failure: Causes and Consequences. *Cardiol Ther.* 2020; 9: 333-347.
 22. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019; 7: 404-414.
 23. Kataoka H. Chloride in Heart Failure Syndrome: Its Pathophysiologic Role and Therapeutic Implication. *Cardiol Ther.* 2021 Dec; 10: 407-428.
 24. Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M et al. Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122: 471-479.
 25. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 589-596.
 26. Sokolski M, Zymlński R, Sokolska JM, et al. True worsening renal function identifies patients with acute heart failure with an ominous outcome. *Polish Arch Intern Med.* 2019; 129: 357-360.
 27. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, et al. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 31: 445-455.
 28. Van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur*

Heart J. 2016; 37: 2577c-2585c.

29. Zdanowicz A, Urban S, Ponikowska B, et al. Novel Biomarkers of Renal Dysfunction and Congestion in Heart Failure. *J Pers Med.* 2022; 12: 898.
30. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28: 568-574.
31. Ponikowski P, Biegus J. Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2022; 43: 4219-4221.
32. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J.* 2023; 44: 41-50.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Parameter	All patients	Acetazolamide group	Control group	P
Number of patients	61(100%)	31(51%)	30(49%)	
Sex (male)	43(71%)	22(71%)	21(70%)	0.58
Age, mean (SD), (years)	68(13)	69(12.7)	68(14)	0.54
Heart rate, mean (SD), (beat/min)	82(14)	83(12.9)	80(16)	0.47
Systolic blood pressure at	125(20)	127(20)	122(20)	0.36

admission, mean (SD), (mmHg)				
Diastolic blood pressure at admission, mean (SD), (mmHg)	80(16)	80(16)	79(17)	0.72
Left Ventricle Ejection Fraction, mean (SD), %	37(15)	36(15)	38(16)	0.74
Heart failure ejection fraction phenotype				0.88
Heart failure with reduced ejection fraction (EF ≤ 40%)	37(61%)	19(61%)	18(60%)	
Heart failure with mildly reduced ejection fraction (EF 41-49%)	5(8%)	2(7%)	3(10%)	
Heart failure with preserved ejection fraction (EF ≥ 50%)	19(31%)	10(32%)	9(30%)	

Acute heart failure (de novo)	39(64%)	18(58%)	21(70%)	0.43
Decompensation of chronic heart failure	22(36%)	13(42%)	9(30%)	0.43
Heart failure etiology: Ischemic	31(51%)	14(45%)	17(57%)	0.45
Co-morbidities				
Hypertension	58(95%)	30(97%)	28(93%)	0.61
Atrial Fibrillation	36(59%)	20(65%)	16(53%)	0.60
Diabetes mellitus	28(46%)	17(55%)	11(37%)	0.20
Blood count				
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	12.7(2.5)	12.9(2.5)	12.5(2.6)	0.55
Hematocrit, mean (SD), %	39.2(7)	39.7(6.7)	38.7(7.6)	0.55
White blood cells, mean (SD), G/L	7.0(2.9)	7.9(1.9)	8.12(3.7)	0.75
Platelets, mean (SD), G/L	21(74.7)	221(77.6)	218(73)	0.88

Serum Na+, mean (SD), mmol/L	140(4.4)	141(3.2)	139(5.2)	0.04
Serum Cl, mean (SD), mmol/L	103.5(8.8)	105(10.6)	101(5.8)	0.07
Potassium, mean (SD), mmol/L	4.2(0.4)	4.17(0.3)	4.18(0.6)	0.99
Calculated eGFR, mean (SD), ml/min./1.73 m²	58(20.9)	58(21.2)	58(21.6)	0.56
Creatinine, mean (SD), mg/dL	1.3(0.4)	1.29(0.5)	1.34(0.5)	0.73
Urea, mg/dL	48 (34.5 – 72.5)	44.5 (33 – 72)	53 (35 – 76)	0.52
NTproBNP, pg/mL	7045.5 (3572-11003)	6752 (3659-9968)	7060 (3486-12648)	0.47
Troponin I, ng/ml	49 (15-56)	51.6 (17-56)	36.4 (11-59)	0.59
ALT, U/L	25 (16 – 38)	27 (16 – 38)	22.5 (15 – 38)	0.61
AST, U/L	28 (21 – 37)	27 (20 – 39)	28.5 (21 – 34)	0.97
GGTP, IU/L	89 (45 – 138)	89 (48 – 112)	91 (24 – 209)	0.85
Total bilirubin, mg/dL	1.3 (0.9 -2.1)	1.3 (1 – 1.9)	1.3 (0.8 – 2.6)	0.93
Drug class before hospitalization				
ACEI/ARB	37(60%)	18(58%)	19(63%)	1.00

Beta-blocker	49(80%)	25(81%)	24(80%)	0.47
MRA	25(41%)	11(35%)	14(45%)	0.61
ARNI	5 (8)	3 (10%)	2 (7%)	0.27
Drug class during hospitalization				
ACEI/ARB	57(90%)	28(90%)	27(90%)	Not countable, equal
Beta-blocker	61(100%)	31(100%)	30(100%)	0.49
MRA	52(85%)	27(87%)	25(83%)	0.73
SGLT-2	15(25%)	8(25%)	7(23%)	0.12
ARNI	5(8)	3(10%)	2(7%)	0.25
Dobutamine, iv	5(8%)	2(6%)	3(10%)	1.00
Nitroglycerin, iv	24(39%)	11(35%)	13(43%)	0.44

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ALT, alanine transaminase ;ARB,

angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; AST,

aspartate transaminase ; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGTP, gamma-glutamyl transferase; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2

Table 2. Comparison of diuresis, weight loss, clinical congestion signs, dose of furosemide and worsening renal function occurrence between the control and acetazolamide treated groups. The number of patients in some variables does not sum up to 100% due to the missing data.

	Variable	Acetazolamide (n=31)	Control group (n=30)	P
Day 1 (0-24h)	Dyspnea at the rest	31(97%)	28(93%)	0.75
	Weight, mean (SD), kg	94.9(23)	82.7(19)	0.03
	Diuresis 0-24h, ml	2750 (1870-3950)	1850 (1450-3000)	0.05
	Dose of furosemide, iv, mg	100 (80-120)	80 (80-120)	0.25
	Diuretic efficiency ml/mg of furosemide/24h	31.7 (19.2 – 40)	22.2 (15 – 33.3)	0.07
	More than trace oedema	29(94%)	28(93%)	1.00
	Limbs oedema			0.44

	No oedema	3(10%)	2(7%)	
	10-15 sec	3(10%)	7(23%)	
	15-30 sec	8(26%)	9(30%)	
	>30 sec	17(54%)	12(40%)	
	[rebound time]			
	Rales	30(97%)	30(100%)	1.00
	Rales			0.03
	No rales	1(3%)	0(0%)	
	1/3 of lungs	20(65%)	27(93%)	
	1/3-2/3 of lungs	10(32%)	2(7%)	
	>2/3 of lungs	0(0%)	0(0%)	
	Elevated jugular venous pressure	28(87,5%)	28(93%)	1.000
	Ascites	8(26%)	4(13%)	0.34
Day 2 (24-48h)	Dyspnea at the rest	13(42%)	14(47%)	0.45
	Weight, mean (SD), kg	93.2(22)	81.9(18)	0.04
	Δ Weight (0-24h), kg	2.0 (0.9 -3.3)	0.85 (0-3.3)	0.10
	Diuresis (0-48h), ml	5300 (4050-6750)	3750 (2900-5150)	0.01

Dose of furosemide, iv, mg	80 (60-100)	60 (60-80)	0.21
Diuretic efficiency ml/mg of furosemide/24h	41.3 (23.3 – 47.5)	26.3 (18.3 – 45)	0.16
More than trace oedema	26(84%)	26(87%)	1.00
Limbs oedema			0.94
No oedema	6(19%)	5(17%)	
10-15 sec	2(6%)	2(7%)	
15-30 sec	10(33%)	12(40%)	
>30 sec [rebound time]	13(42%)	11(36%)	
Rales	27(87%)	25 (83%)	1.00
Rales			0.91
No rales	5(16%)	5(17%)	
1/3 of lungs	23(74%)	23(77%)	
1/3-2/3 of lungs	3(10%)	2(7%)	
>2/3 of lungs	0(0%)	0(0%)	
Elevated jugular venous pressure	28(87.5%)	28(93%)	1.00
Ascites	6(20%)	4(13%)	0.73
Dyspnea at the rest	3(9.7%)	3(10%)	0.67

Day 3 (48-72h)				
	Weight, mean (SD), kg	91.7(22)	81.1(17)	0.07
	Δ Weight (0-48h), kg	3.25 (1.7-4.8)	1.13 (0.4-4.2)	0.03
	Diuresis (0-72h), ml	7800 (6500-9300)	5500 (4150-6900)	0.004
	Dose of furosemide, iv, mg	60 (60-100)	60 (40-80)	0.13
	Diuretic efficiency ml/mg of furosemide/24h	32.5 (23.1 – 43.8)	25 (14.4 – 47.5)	0.41
	More than trace oedema	21(68%)	23(77%)	0.39
	Limbs oedema			0.23
	No oedema	10(32%)	6(20%)	
	10-15 sec	0(0%)	2(7%)	
15-30 sec	14(45%)	18(60%)		
>30 sec	7(23%)	4(13%)		
[rebound time]				
Rales	22(71%)	24(80%)	0.78	
Rales			0.76	
No rales	10(32%)	8(27%)		
1/3 of lungs	20(65%)	20(67%)		
1/3-2/3 of lungs	1(3%)	2(6%)		

	>2/3 of lungs	0(0%)	0(0%)	
	Elevated jugular venous pressure	24(75%)	25(83%)	0.75
	Ascites	6(20%)	4(13%)	0.73
Discharge	Dyspnea at the rest	0(0%)	0(0%)	0.49
	Weight, mean (SD), kg	88.6(22)	79.5(17)	0.09
	Δ Weight, kg (baseline-discharge)	5.3 (3.4-9.3)	2.7 (0.0-7.0)	0.02
	Dose of oral furosemide, mg	80 (40-80)	80 (60-120)	0.56
	More than trace oedema	10(32%)	13(43%)	0.20
	Limbs oedema			0.36
	No oedema	21(68%)	15(50%)	
	10-15 sec	3(10%)	7(23%)	
	15-30 sec	5(16%)	7(23%)	
	>30 sec [rebound time]	2(6%)	1(4%)	
	Rales	10(32%)	15(50%)	0.41
	Rales			0.18
	No rales	21(68%)	15(50%)	
	1/3 of lungs	9(29%)	15(50%)	

	1/3-2/3 of lungs	1(3%)	0(0%)	
	>2/3 of lungs	0(0%)	0(0%)	
	Elevated jugular venous pressure	20(62.5%)	23(76.7%)	0.40
	Ascites	2(6.5%)	4(13%)	0.43
	WRF occurrence, n%, during hospitalization	8(25%)	9(30%)	1.0
	WRF odds ratio	0.85 95% CI [0.27-2.68]		0.78

WRF- worsening renal function

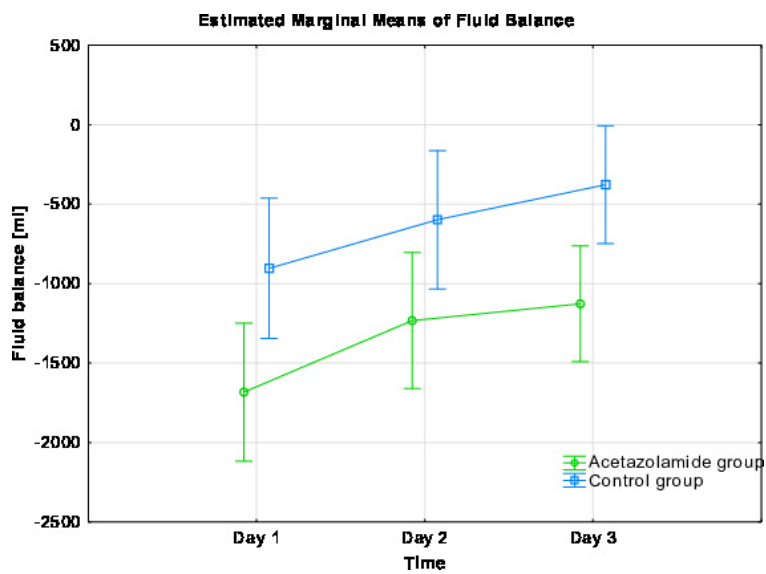


Figure 1. Repeated-measures ANOVA for fluid balance between acetazolamide and control group

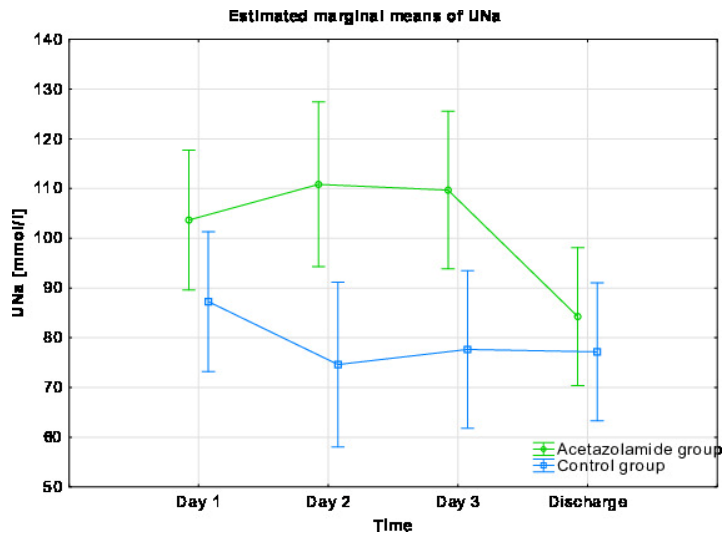


Figure 2. Repeated-measures ANOVA for urinary sodium between acetazolamide and control group

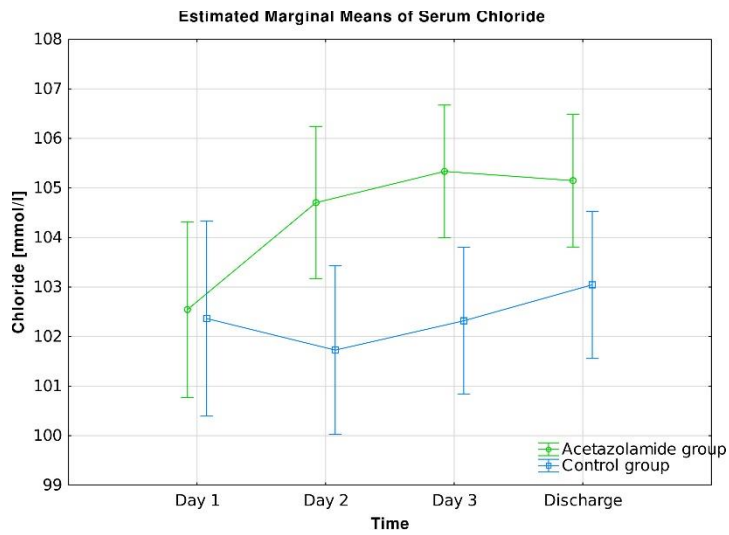


Figure 3. Repeated-measures ANOVA for serum chloride between acetazolamide and control group

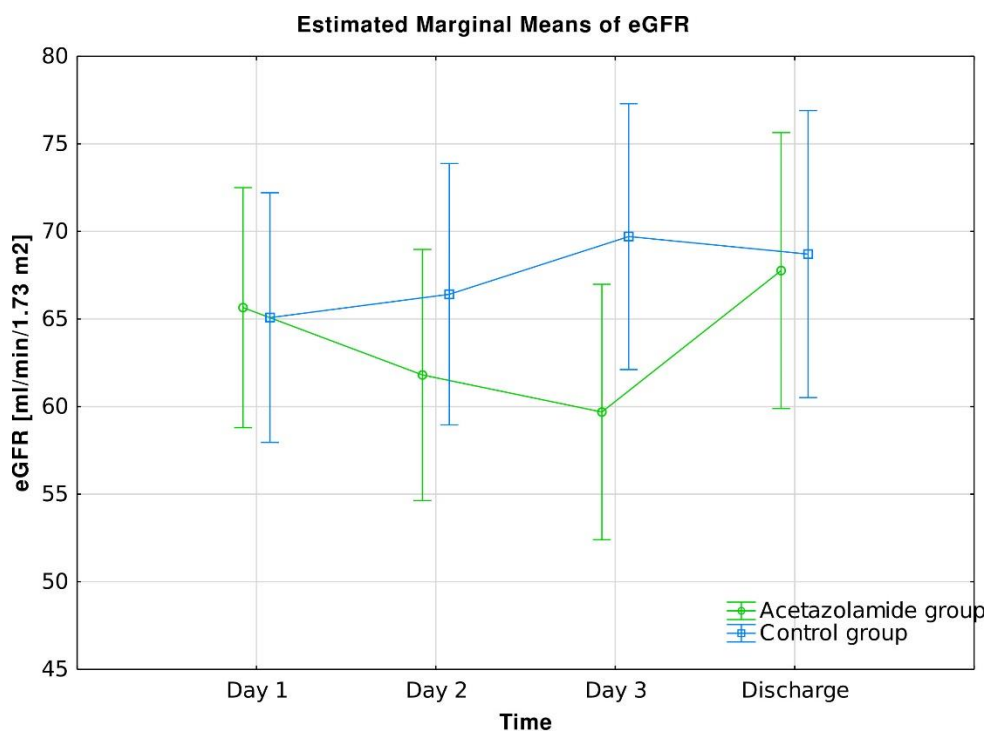
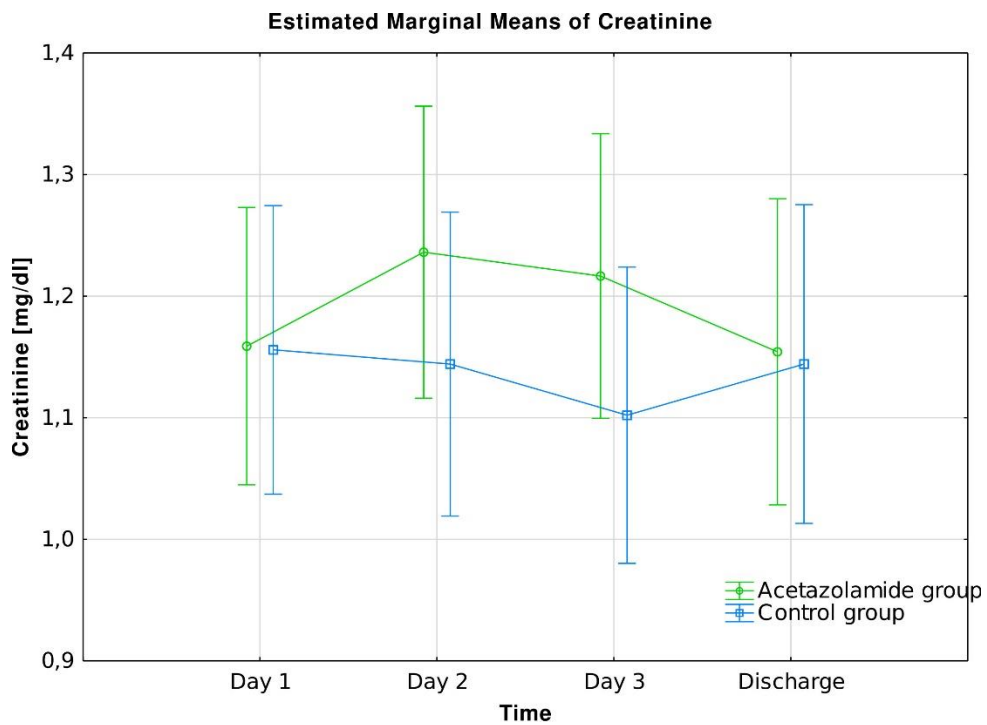


Figure 4. Repeated-measures ANOVA for creatinine and estimated glomerular filtration rate between acetazolamide and control group

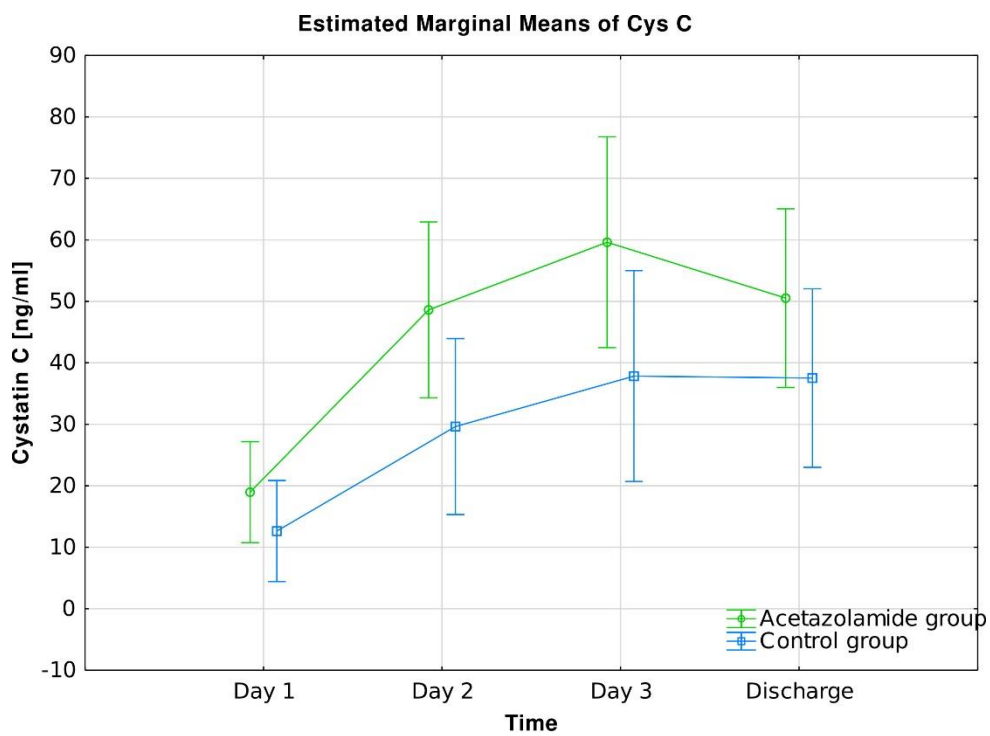
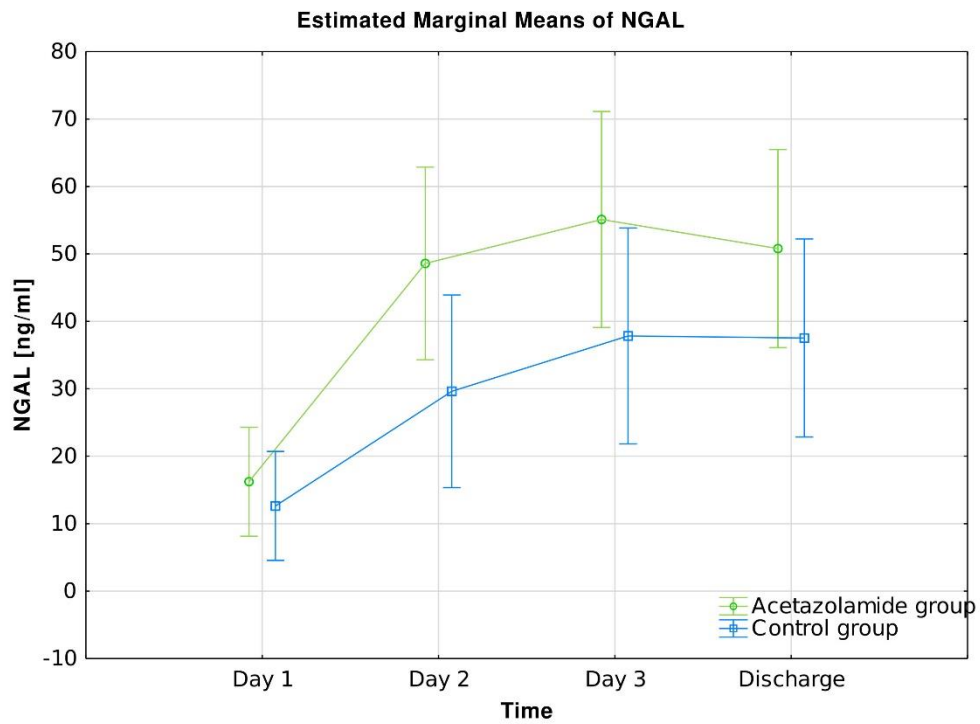


Figure 5. Repeated-measures ANOVA for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C between acetazolamide and control group

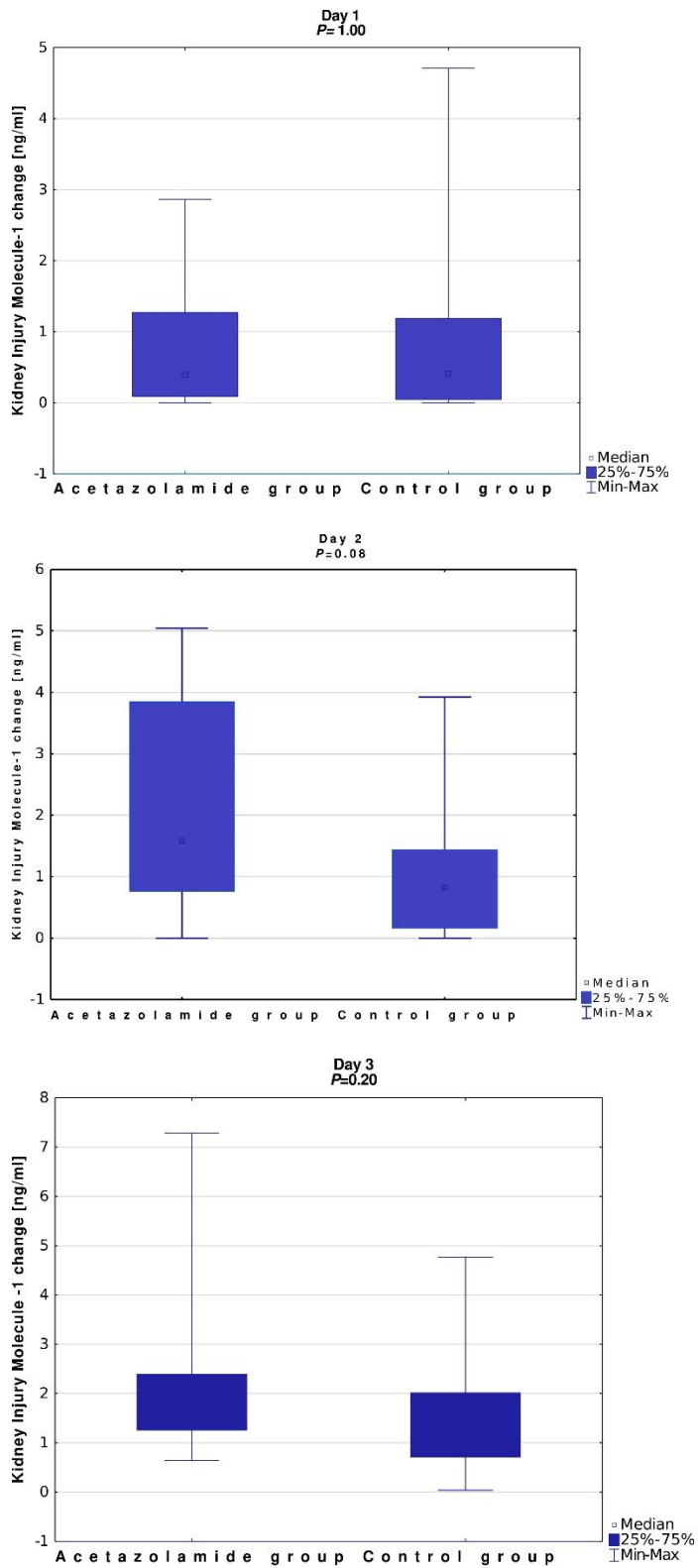


Figure 6. Relative change in Kidney Injury Molecule-1 between acetazolamide and control group

Short title: The effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for AHF

7.3. Publikacja 3

Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis

Kosiorek A, Tokarczuk W, Szymański O, Biegus J, Zymlński R

Arch Med Sci 2023 Aug 25: doi:10.5114/aoms/170249

Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis

Aneta Kosiorek¹, Wojciech Tokarczyk², Oskar Szymański², Jan Biegus¹, Robert Zymliński¹

¹Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

²Student Scientific Organization, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Submitted: 31 July 2023; **Accepted:** 2 August 2023

Online publication: 25 August 2023

Arch Med Sci

DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/170249>

Copyright © 2023 Termedia & Banach

Corresponding author:

Wojciech Tokarczyk

Student Scientific

Organization

Wrocław Medical University

50-556 Wrocław, Poland

E-mail: tokar12321@gmail.com

com

Abstract

Introduction: The risk of unfavourable outcomes after an acute heart failure (AHF) episode remains high. Effective decongestion, reflected by haemoconcentration (HC), may guide therapy. Optimal timing of HC remains unspecified.

Methods: We analysed the AHF registry to evaluate the prognostic differences of various timing of HC. Subjects were divided into 3 groups by time of reaching HC.

Results: The groups differed in terms of 1-year occurrence of a composite of the mortality and AHF hospitalization (26% vs. 46% vs. 40%, early vs. late vs. no HC, $p = 0.016$).

Conclusions: Patients reaching HC earlier seem to present the best prognosis regarding the analysed composite endpoint.

Key words: heart failure, congestion, diuretics, diuresis, renal function.

Heart failure (HF) is a common and cost-intensive syndrome and a challenge for health care worldwide. The mortality of HF is dramatically high, reaching 50% at 5 years, despite all the recent advances in its therapy [1–4]. Fluid accumulation and/or fluid redistribution are the most fundamental pathways in HF decompensation. Therefore, reduction of congestion is a primary objective during acute HF episode. Fluid removal and changes in intravascular volume may lead to haemoconcentration (HC), which increases the concentration of red blood cells and plasma protein caused by intravascular volume contraction. Intravascular decongestion, reflected by the HC, is associated with clinical benefits [5] and a better haemodynamic response [6]. Notably, the timing of the HC, complementary to the amount of the removed fluid, has been shown to affect the outcome [6]. However, the optimal desired time of the HC remains unclear. The reported benefit from the late HC contrasts with the described favourable effect of the early diuretic response [7].

In this study, we evaluated the associations between the timing of reaching HC and patients' survival.

Methods. We performed the analysis of data collected in the prospective registry of patients hospitalized for acute heart failure (AHF) at the cardiology department of the 4th Military Hospital, Wrocław, Poland, between January 2016 and September 2017. The patients were included in the registry at the time of admission and then followed for 1 year after

discharge. AHF was defined as the sudden onset or exacerbation of symptoms and signs characteristic of heart failure. The study enrolled adult patients (aged ≥ 18 years) who were admitted to the hospital with acute heart failure (AHF) as the primary cause of hospitalization and received intravenous furosemide upon admission. Only those individuals who expressed willingness to participate in the study and provided informed consent by signing the required documentation were included.

Patients were excluded from the study if they presented with cardiogenic shock, had a diagnosis of acute coronary syndrome, exhibited signs of known severe liver disease, required renal replacement therapy due to end-stage renal disease, or showed evidence of an active infection. We analysed the entire cohort of patients included in the registry. Detailed inclusion and exclusion criteria are described in our previous articles [8, 9]. The diagnosis of AHF was stated following the then-current European Society of Cardiology guidelines [10]. The patients were included in the registry regardless of their AHF phenotype, and further divided based on ejection fraction, into two groups: patients with reduced ejection fraction (EF $< 40\%$) (Table I), and the rest were considered as patients with preserved ejection fraction. Every patient has undergone clinical assessment, and blood and urine samples were obtained at 3 time points: admission, after 48 h and at discharge. Heart rate was measured during the blood pressure assessment. Subsequently, patients were regularly contacted by phone for 12 months. The endpoints were determined as all-cause mortality, AHF rehospitalization and the composite of them.

Based on previous articles, where HC was defined as a simultaneous increase in both haemoglobin (HGB) and haematocrit (HCT) levels above values at admission, we decided to stick to this definition [6]. The haemoconcentration was defined as any increase between the value at a specific timepoint and admission value. There was no specified threshold; any increase in these parameters was considered significant, but to confirm the HC, the increase had to occur in both HGB and HCT simultaneously. Decongestion was considered a reduction of clinical signs of volume overload such as oedema, rales, and jugular venous filling. For this study, patients were divided into three groups: early HC (those who matched HC criteria between admission and the 48th h of hospitalization, regardless of the possible HC between further time points), late HC (those who matched HC criteria between admission and discharge – but not between admission and the 48th h – or between 48 h and discharge), and no HC groups.

Patients whose HGB and HCT were not assessed at any of the 3 time points during the observation were excluded from the analysis, including patients whose stay at the hospital was terminated by death.

Statistical analysis. The normality of the distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Variables with a normal distribution are shown as mean \pm standard deviation, while data with a skewed distribution are shown as median (interquartile range). The differences were assessed using Pearson's χ^2 , variance analysis, log-rank and Kruskal-Wallis ANOVA tests; the post hoc analyses were performed using NIR and Scheffe tests. Kaplan-Meier curves were used to show the differences in survival. A value of p below 0.05 was considered significant. All the statistical analyses were performed in Statistica 12 (TIBCO, USA).

Results. The study included 189 patients; 69 (37%) were in the early HC group, 67 (35%) in the late HC and 53 (28%) in the no HC group.

The median age in the whole cohort was 70.2 \pm 12.8, and 139 (74%) patients were male. The baseline characteristics of the overall cohort and the specific subgroups are displayed in Table I. The groups did not differ regarding many clinically important aspects, e.g. proportion of the de novo HF presentation, NT-proBNP, serum creatinine, eGFR (calculated MDRD formula) and sodium levels. Systolic blood pressure between the groups did not differ at any time point. The groups differed in terms of serum HGB and HCT levels at admission. However, the difference in the post-hoc analysis was significant only between the no HC and the other 2 groups (both $p < 0.05$). The early HC group had the lowest incidence of composite mortality or AHF rehospitalization (26%), followed by the no HC group 21 (40%). The composite endpoint was most frequent in the late HC group: 31 (46%) (Figure 1). The patients in the early HC group stayed in the hospital for the shortest time (median 5 days vs. 7 days vs. 8 days for early HC, late and no HC groups, respectively, $p = 0.004$).

There was no association between HC and all-cause post-discharge mortality. The outcomes in the subgroups are displayed in Table II.

Discussion. Our study shows that early HC, in the first 48 h of hospitalization, is associated with the lowest occurrence of the composite of mortality and AHF hospitalization. These results seem intuitive – the patients who experience prompt decongestion should have a better prognosis. However, the results contradict the previous studies, reporting better outcomes in the late HC group⁶. Some essential differences between the studies, which may partly explain the distinctions, should be pointed out. First, the early and late HC in our study have been defined differently. In

Table I. Baseline characteristics in the overall cohort and subgroups

Parameter	Whole cohort	Early HC	Late HC	No HC	P-value
n, (%)	189	69 (37)	67 (35)	53 (28)	
Demographics:					
Age, mean \pm SD	70.2 \pm 12.8	70.6 \pm 13.6	72.1 \pm 11.1	67.4 \pm 13.4	0.123
Males, n (%)	139 (74)	57 (83)	44 (66)	38 (72)	0.077
Comorbidities, n (%):					
Hypertension	153 (81)	56 (81)	57 (85)	40 (75)	0.212
Diabetes	72 (38)	21 (30)	28 (42)	23 (43)	0.326
AF	114 (60)	44 (64)	35 (52)	35 (66)	0.235
Coronary artery disease	103 (55)	37 (54)	36 (54)	30 (57)	0.968
De novo HF	81 (43)	30 (43)	31 (46)	20 (38)	0.660
Reduced EF	125 (66)	47 (68)	42 (63)	36 (68)	0.660
Ischaemic aetiology	90 (48)	31 (45)	32 (48)	27 (51)	0.719
Physical examination:					
Clinical status 48 h:					
Improvement	161 (88)	62 (91)	55 (86)	44 (88)	
Worsening	8 (4)	2 (3)	3 (5)	3 (6)	
No change	13 (7)	4 (6)	6 (9)	3 (6)	0.840
Clinical status discharge:					
Improvement	169 (96)	62 (94)	59 (95)	48 (100)	
Worsening	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	
No change	6 (3)	3 (5)	3 (5)	0 (0)	0.400
Heart rate, median [IQR]	90 [74–101]	78 [70–100]	90 [73–102]	90 [77–110]	0.036
Systolic blood pressure, admission, median [IQR]	132 [119–150]	130 [120–150]	131 [120–156]	135 [110–150]	0.679
Systolic blood pressure 48 h, median [IQR]	120 [108–132]	120 [110–138]	120 [108–130]	115 [105–130]	0.1382
Systolic blood pressure discharge, median [IQR]	120 [110–130]	120 [110–130]	120 [108–132]	120 [110–130]	0.7083
Body weight, median [IQR]	82 [71–95]	87 [75–98]	78 [69–91]	88 [70–99]	0.076
Limb oedema, n (%)	136 (72)	51 (74)	53 (79)	32 (60)	0.062
Limb oedema admission:					
No oedema	52 (28)	17 (25)	14 (21)	21 (40)	
10–15 s	43 (23)	18 (26)	18 (27)	7 (13)	
15–30	47 (25)	16 (24)	17 (26)	14 (26)	
> 30 s	46 (24)	17 (25)	18 (27)	11 (21)	
[Rebound time]					0.268
Limb oedema 48 h:					
No oedema	95 (51)	32 (47)	35 (54)	28 (54)	
10–15 s	48 (26)	20 (29)	17 (26)	11 (21)	
15–30 s	33 (18)	15 (22)	11 (17)	7 (13)	
> 30 s	9 (5)	1 (1)	2 (3)	6 (12)	
[Rebound time]					0.161
Limb oedema discharge:					
No oedema	143 (80)	52 (80)	51 (81)	40 (80)	
10–15 s	31 (17)	12 (18)	12 (19)	7 (14)	
15–30 s	3 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (4)	
> 30 s	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	
[Rebound time]					0.458

Table I. Cont.

Parameter	Whole cohort	Early HC	Late HC	No HC	P-value
Rales, n (%)	168 (89)	63 (91)	57 (85)	48 (91)	0.613
Rales admission:					
No rales	20	6 (9)	9 (14)	5 (9)	
1/3 of lungs	103	40 (58)	35 (53)	28 (53)	
1/3–2/3 of lungs	47	20 (29)	13 (20)	14 (26)	
> 2/3 of lungs	18	3 (4)	9 (14)	6 (11)	0.472
Rales 48 h:					
No rales	131 (70)	50 (72)	48 (73)	33 (63)	
1/3 of lungs	52 (28)	19 (28)	16 (24)	17 (33)	
1/3–2/3 of lungs	4 (2)	0 (0)	2 (3)	2 (4)	
> 2/3 of lungs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.459
Rales discharge:					
No rales	168 (97)	61 (97)	61 (95)	46 (98)	
1/3 of lungs	5 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	
1/3–2/3 of lungs	1 (0.6)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
> 2/3 of lungs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.761
Medications before admission, n (%):					
Loop diuretics	95 (50)	36 (52)	30 (45)	29 (55)	0.333
ACEI	87 (46)	37 (54)	29 (43)	21 (40)	0.280
Beta-blocker	112 (59)	40 (58)	42 (63)	30 (57)	0.699
MRA	42 (22)	20 (29)	16 (24)	6 (11)	0.119
Laboratory parameters:					
Haemoglobin at admission, mean \pm SD	13.26 \pm 1.98	12.83 \pm 1.89	13.14 \pm 1.91	13.96 \pm 2.03	0.006
Haematocrit at admission, mean \pm SD	40.01 \pm 5.46	38.83 \pm 5.2	39.73 \pm 5.33	41.9 \pm 5.55	0.007
Haemoglobin at 48 h, mean \pm SD	13.07 \pm 1.95	13.51 \pm 1.93	12.4 \pm 1.85	13.33 \pm 1.9	0.002
Haematocrit at 48 h, mean \pm SD	39.6 \pm 5.5	40.8 \pm 5.2	37.8 \pm 5.3	40.3 \pm 5.4	0.003
Haemoglobin at discharge, mean \pm SD	13.13 \pm 2.05	13.4 \pm 2.02	13.25 \pm 1.91	12.63 \pm 2.21	0.098
Haematocrit at discharge, mean \pm SD	39.8 \pm 5.9	40.4 \pm 5.9	40.3 \pm 5.5	38.5 \pm 6.3	0.171
Sodium, median [IQR]	140 [137–142]	140 [138–143]	139 [137–142]	139 [136–142]	0.238
Potassium, mean \pm SD	4.19 \pm 0.61	4.12 \pm 0.53	4.15 \pm 0.59	4.35 \pm 0.71	0.085
Serum creatinine, median [IQR]	1.21 [1.04–1.54]	1.17 [1.07–1.44]	1.23 [1–1.66]	1.27 [1.09–1.56]	0.579
Serum creatinine admission – 48 h, median [IQR]	0.07 [–0.06–0.19]	0.06 [–0.04–0.15]	0.1 [–0.04–0.22]	0.03 [–0.12–0.17]	0.309
Serum creatinine admission – discharge, median [IQR]	0.08 [–0.07–0.25]	0.03 [–0.09–0.18]	0.11 [–0.07–0.28]	0.08 [–0.01–0.36]	0.103
eGFR ml/min/1.73 m ² , mean \pm SD	56 \pm 19	58 \pm 17	53 \pm 18	56 \pm 23	0.345
No. of patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	114 (60%)	36 (52%)	44 (66%)	34 (64%)	0.219
NT-proBNP, median [IQR]	5674 [3485–12317]	6336 [4082–10572]	5654 [3368–11579]	5025 [3169–13828]	0.730
NT-proBNP in sinus rhythm, median [IQR]	5669 [3211–12289]	6599 [3836–12496]	5297 [2958–10036]	5731 [3068–17225]	0.547

Table I. Cont.

Parameter	Whole cohort	Early HC	Late HC	No HC	P-value
NT-proBNP in AF, median [IQR]	5749 [3656–12317]	6124 [4374–9101]	5750 [4083–13486]	4143 [3467–10152]	0.585
NT-proBNP admission – 48 h, median [IQR]	1640 [11–3650]	2007 [185–3910]	1345 [–73–3443]	885 [–120–3395]	0.314
NT-proBNP admission – discharge, median [IQR]	2155 [352–4986]	2581 [1270–4678]	1837 [200–4705]	1910 [160–6234]	0.653
Urinary sodium, mean \pm SD	87 \pm 35	96 \pm 35	82 \pm 34	82 \pm 35	0.039

IQR – interquartile range, HF – heart failure, EF – ejection fraction, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, MRA – mineralocorticoid receptor antagonists, SD – standard deviation, SBP – systolic blood pressure, eGFR – estimated glomerular filtration rate, AF – atrial fibrillation.

different authors' studies [6], half of the average percentage of the length of hospital stay since the peak HC has been used to dichotomize the groups. In both studies, the overall cohorts' median length of hospitalization differs considerably (5 days vs. 7 days). Given these, the reference points for the HC classification vary significantly and are, therefore, difficult to compare. Further, the patient's data were gathered in different years – 2009 vs. 2016, which may also be a potential confounder.

Interestingly, the group which experienced the worst outcome was the late HC group. It can be somehow explained by the fact that the group presented the poorest natriuretic response, which impedes diuresis and has been considered an ominous prognostic factor [11].

Moreover, it should be emphasized that the prognostic significance of many markers differs between early vs. late in-hospital assessment [6, 7]. Spot urine sodium has proved its predictive efficacy when assessed at admission and in the first 2 days of hospitalization but not at discharge [12]. Conversely, the discharge versus admission BNP levels plus clinical model presented the more accurate predictive value [13]. Further, the various patterns of serum creatinine changes during hospitalization have shown distinct prognostic value [14]. Some differences between the prognostic value of anaemia at admission and discharge have also been reported [15].

Interestingly, the three groups did not differ in terms of many well-known markers of poor outcome, i.e. NT-proBNP or serum creatinine. The groups did not differ in terms of the NT-proBNP

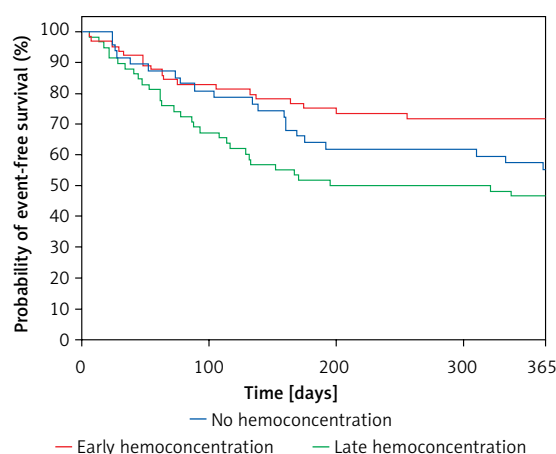


Figure 1. Differences in occurrence of composite of mortality or AHF rehospitalization between the groups

level – a known marker of elevated intracardiac pressure [16, 17]; therefore we presume that the groups were relatively balanced in terms of the intravascular pressure. Importantly, there was no difference in NT-proBNP levels regardless of the concurrent atrial fibrillation occurrence. Regardless of the lack of significance, the early HC group reached the lowest HGB and HCT. We may only speculate that the early HC group had significantly higher intravascular fluid accumulation and a better early diuretic response. Our speculation may be supported by the facts that the early HC group had the lowest creatinine concentration and the highest natriuresis, which are well-defined markers of good diuresis. Certainly, the patients with the lowest baseline

Table II. Outcomes in the overall cohort and subgroups

Parameter	All cohort	Early HC	Late HC	No HC	P-value
n (%)	189	69 (37)	67 (35)	53 (28)	
All-cause mortality, n (%)	45 (24)	11 (16)	17 (25)	17 (32)	0.107
Mortality or AHF rehospitalization, n (%)	70 (37)	18 (26)	31 (46)	21 (40)	0.016
Length of hospital stay, days, median [IQR]	7 [5–10]	5 [5–8]	7 [6–10]	8 [6–12]	0.004
NT-proBNP discharge – admission, median [IQR]	–1910 [193–4574]	–2327.5 [1184.5– 4108]	–1609 [30–4117]	–1835 [91– 4628]	0.716

HC – haemoconcentration, AHF – acute heart failure, IQR – interquartile range.

HGB/HCT had the highest chances of experiencing an increase of HC, due to the regression to the mean phenomenon, which cannot be excluded.

The groups were also relatively balanced regarding the comorbidities, clinical presentation and prior-admission treatment.

Our study has several limitations. The data come from a relatively small, single-centre population. The patients were treated according to outdated guidelines, which may disrupt the generalization of the results. Data about the post-discharge treatment were also not collected. No data about AHF phenotype were collected. Moreover, there was not an established protocol of the diuretic therapy during the study – it was left to the discretion of the physician. Regrettably, data about the dosing and the type of diuretics were not collected, so the possibility that differences in outcome may be caused by the distinctions in the diuretic treatment protocol cannot be excluded. Further, the daily amount of diuresis and weight change – critical parameters during the decongestive therapy – were not stored. The analyses are derived from the pre-existing data; thus, some important parameters, e.g. uric acid [18] or sarcopenia status [19], were not assessed and their impact was not evaluated. Importantly, the haemoconcentration would reflect the changes in the intravascular volume, being a rather poor indicator of the tissue volume overload fluctuations.

Due to the concise format of the research letter and the constraints imposed on the article's length, certain analyses such as regressions or the assessment of changes in laboratory parameters over subsequent days could not be included in the final version of the manuscript. Finally, the evidence is derived from observational data. Randomized prospective studies should be performed to assess the effect of the different HC-timing strategies on patients' survival.

In conclusion, early HC seems to present the best prognosis regarding the composite of mortality and AHF hospitalization and also the length of the hospitalization.

Acknowledgments

This research was financially supported from the subsidy No. SUBZ.A460.23.005 for the Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Poland.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; 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.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: E254-743.
- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272-87.
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 678-85.
- Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 41-50.
- Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WHW. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 516-24.
- Kuroda S, Damman K, ter Maaten JM, et al. Very early diuretic response after admission for acute heart failure. *J Card Fail* 2019; 25: 12-9.
- Biegus J, Zymlński R, Testani J, et al. Renal profiling based on estimated glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 729-39.
- Nawrocka-Millward S, Biegus J, Hurkacz M, et al. Differences in the biomarker profile of de novo acute heart failure versus decompensation of chronic heart failure. *Biomolecules* 2021; 11: 1701.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-00.
- Biegus J, Zymlński R, Sokolski M, et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 624-33.
- Biegus J, Zymlński R, Fudim M, et al. Spot urine sodium in acute heart failure: differences in prognostic value on admission and discharge. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2597-602.
- Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 628-36.
- Palazzuoli A, Crescenzi F, Luschi L, et al. Different renal function patterns in patients with acute heart failure: relationship with outcome and congestion. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 779828.
- Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, Sato N. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: differences between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019; 8: 606-14.

16. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 2014; 3: R31-44.
17. Streb W, Mitreęa K, Szymala M, Woźniak A, Podolecki T, Kalarus Z. The intracardiac concentrations of the N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and the determinants of its secretion in patients with atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2018; 76: 433-9.
18. Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study. *Panminerva Med* 2021; 63: 416-23.
19. Bielecka-Dabrowa AM, Banach M, Wittczak A, et al. The role of nutraceuticals in heart failure muscle wasting as a result of inflammatory activity. The International Lipid Expert Panel (ILEP) Position Paper. *Arch Med Sci* 2023; 19: 841-64.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przedstawionych badaniach wykazano, że zastosowanie addycyjnej terapii diuretycznej obejmującej diuretyk pętlowy skojarzony z doustnym ACTZ u chorych z AHF z przewodnieniem pozwala na uzyskanie skutecznego efektu diuretycznego i natriuretycznego. Terapia ta przeciwdziała również dyschloremii, bez pogorszenia funkcji nerek. Udowodniono także, że osiągnięcie efektywnej eliminacji płynów w AHF, wyrażonej przez uzyskanie wczesnej HC (w ciągu pierwszych 48h hospitalizacji), wiąże się z poprawą rokowania i skróceniem czasu hospitalizacji.

W artykule przeglądowym *“Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology”*, na podstawie dostępnych danych literaturowych omówiono i podkreślono ważną z punktu widzenia AHF aktywność metaboliczną nerek, rozumianą jako funkcję nefronu nie tylko w kontekście samej funkcji filtracyjnej (kłębuszkowej), ale równie istotnej roli kanalikowej (poszczególnych segmentów nefronu - miejsca działania diuretyków) w transporcie jonów, skutecznej diurezie, natriurezie oraz prawidłowej regulacji stężenia chloru (18, 36, 38). W publikacji opisano obowiązujące podtypy zespołów sercowo-nerkowych oraz zasugerowano propozycję stworzenia interdyscyplinarnej koncepcji zespołu sercowo-nerkowego rozszerzonej o interakcje z ważnymi życiowo organami, w oparciu o zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i homeostazę wodno-elektrolitową (48). Przedstawiono także praktyczne klinicznie znaczenie monitorowania stężenia sodu w moczu oraz różnicowania „pseudo-WRF” i „true-WRF” w trakcie terapii diuretycznej (14, 17, 27). Opisano rolę i możliwości wykorzystania dostępnych biomarkerów w ocenie funkcji nerek, a zwłaszcza w diagnostyce wczesnego uszkodzenia nerek (29-30). Podkreślono kliniczne znaczenie kompleksowej oceny chorych z AHF w prognozowaniu wystąpienia AKI (49). W manuskrypcie przedstawiono także perspektywę klasyfikacji diuretyków w oparciu o ich wpływ na zmiany stężenia elektrolitów w osoczu i moczu, uwzględniając kluczową rolę dyschloremii w AHF (33, 36). Publikacja miała na celu w sposób przystępny i przejrzysty scharakteryzować złożone interakcje sercowo-nerkowe, omówić patofizjologię CRS, przedstawić dostępne metody diagnostyki oraz scharakteryzować optymalne strategie leczenia diuretycznego w praktyce klinicznej.

W ramach publikacji pt. „*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*” weryfikacji poddano hipotezę o korzystnym kompleksowym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętlowy i doustnym ACTZ w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię diuretykiem pętlowym na eliminację przewodnienia u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF.

Jednym z założeń badania było wykorzystanie unikalnych właściwości ACTZ w promowaniu efektywnej diurezy, rozumianej jako akwareza i natriureza u chorych z AHF i cechami przewodnienia. Podanie leku o innym niż diuretyk pętlowy mechanizmie i punkcie działania jest wykorzystywane u chorych, którzy prezentują oporność na leczenie moczopędne. Znana jest koncepcja stosowania małej doustnej dawki tiazydów w tym celu (23). Warto zaznaczyć, iż ACTZ w Polsce jest dostępny tylko w postaci doustnej. Wyniki randomizowanego badania z zastosowaniem ACTZ w AHF (ADVOR - Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload trial), dotyczyły postaci dożylnego leku. Jednakże pomimo stosowania dawek dwukrotnie większych (500 mg), nie oceniano w nim pełnego profilu bezpieczeństwa terapii przy użyciu biomarkerów wczesnego uszkodzenia nerek nerkowych: NGAL, Cys C, KIM-1 (38-39). Co więcej, w prezentowanej w rozprawie analizie wykazano, że ACTZ ma istotne działanie zapobiegające hipochloremii - niekorzystnego z punktu widzenia perfuzji nerkowej i sprawności wydalniczej nefronu zjawiska w AHF. Jak dotychczas, modulację stężeń chloru przez ACTZ oceniano retrospektywnie na stosunkowo nielicznej grupie pacjentów (50). Chlor jest kluczowym elektrolitem w utrzymaniu objętości wewnątrznaczyniowej, co warunkuje utrzymanie perfuzji nerkowej w AHF (51). Dlatego też, utrzymanie optymalnego stężenia chloru w surowicy może stać się istotnym celem terapeutycznym w zwiększeniu efektywności i bezpieczeństwa sekwencyjnej terapii łączącej diuretyki o różnym mechanizmie działania (33, 52).

W grupie z doustnym ACTZ w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano istotnie wyższą skumulowaną diurezę w drugim dniu (5300 ml [4050 - 6750 ml] vs. 3750 ml [2900 - 5150 ml], $p=0.01$) oraz trzecim dniu hospitalizacji (7800 ml [6500 - 9300 ml] vs. 5500 ml [4150 - 6900 ml], $p=0.004$), bardziej ujemny bilans płynów: (dzień 1: -1682 ml [SD 1042 ml] vs. -903 ml [SD 1320 ml], $p = 0.015$, $F= 6.33$); (dzień 2: -1232ml [SD 977 ml] vs -597 ml [SD

1342 ml], $p=0.042$, $F=4.33$); (dzień 3: -1126ml [SD 834 ml] vs -376 ml [SD 1143 ml], $p=0.006$, $F=8.32$), a także znamiennej utratę masy ciała w drugim dniu leczenia (3.25 kg [1.7-4.8 kg] vs. 1.13 kg [0.4-4.2kg], $p=0.03$) oraz w trakcie całej hospitalizacji (5.3 kg [3.4-9.3 kg] vs. 2.7 kg [0.0-7.0 kg], $p=0.02$). Stwierdzono także wyższe punktowe stężenie sodu w moczu (dzień 2: 114.7 mmol/L [SD 41 mmol/L] vs. 74.4 mmol/L [SD 44 mmol/L], $p=0.003$, $F=9.64$), (dzień 3: 110.2 mmol/L [SD 41 mmol/L] vs. 76.4 mmol/L [SD 42 mmol/L], $p=0.006$, $F=8.24$) oraz stężenie chloru w surowicy (dzień 2: 104.7 mmol/L [SD 4 mmol/L] vs. 101.9 mmol/L [SD 4 mmol/L], $p=0.01$, $F=6.82$), (dzień 3: 105.3 mmol/L [SD 4 mmol/L] vs. 102.5 mmol/L [SD 4 mmol/L], $p=0.004$, $F=4.46$), w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej z ACTZ w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano również korzystny profil bezpieczeństwa, nie stwierdzając istotnego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, obniżenia eGFR ($p>0.05$), ani wystąpienia WRF (OR = 0,85 95% CI [0,27-2,68], $p=0.78$) w grupie poddanej terapii z ACTZ. Dodatkowym atutem badania jest poszerzenie analizy o biomarkery funkcji nerek (NGAL, Cys -C, KIM-1) w moczu, których stężenia nie były istotnie wyższe ($p>0.05$) przy skojarzeniu leczenia z ACTZ.

Na podstawie dokonanej obserwacji można przypuszczać że doustna postać ACTZ wydaje się być atrakcyjnym uzupełnieniem/wzmocnieniem terapii diuretycznej w AHF. Jest też zachęcającym tematem do dalszych badań klinicznych, na większej populacji chorych.

W ramach publikacji **“Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis.”** retrospektywnie wykazano, że osiągnięcie wczesnej HC (w pierwszych 48h terapii diuretycznej) w populacji chorych z AHF, jest związane z najniższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (śmiertelności całkowitej, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) lub rehospitalizacji z powodu AHF (26%), a także krótszym okresem hospitalizacji (mediana 5 dni), w przeciwieństwie do grupy późnej HC (mediana 7 dni) i bez HC (mediana 8 dni), $p=0.004$. Złożony punkt końcowy najczęściej występował w grupie późnej HC (46%). Wyniki potwierdzają przypuszczenia, iż bardziej efektywna eliminacja przewodnienia jako strategia leczenia we wczesnej fazie hospitalizacji wpływa na poprawę odpowiedzi hemodynamicznej i lepsze rokowanie pacjentów z AHF (53). Argumentację potwierdza fakt, iż grupy były równoważne pod kątem chorób współistniejących, objawów klinicznych, stężenia NTproBNP, kreatyniny, eGFR i sodu w surowicy. Ponadto wykazano wartość predykcyjną dla markerów odpowiedzi diuretycznej: punktowego oznaczania sodu w moczu przy przyjęciu i w ciągu pierwszych 48h hospitalizacji oraz dla NTproBNP przy wypisie. Uzyskane dane kontrastują z wynikami badań w tym obszarze, w których późna HC

wiązała się z poprawą krzywej przeżycia pacjentów z AHF (54). Zależność ta jest ściśle związana z wyznaczeniem mediany czasu HC, która odpowiadała połowie czasu hospitalizacji. Co ciekawe wczesny wzrost HC świadczący o szybkim i efektywnym odwodnieniu odpowiada założonym w rekomendacjach celom terapeutycznym, akcentującym konieczność jak najszybszego opanowania objawów. Należy zaznaczyć, że wyniki pochodzą z danych obserwacyjnych i tylko dobrze przygotowane randomizowane badania prospektywne, mogą posłużyć weryfikacji tych hipotez.

Przedstawiony cykl prac jest próbą zaprezentowania nowego spojrzenia na strategię diagnostyczne i terapeutyczne oraz ocenę wartości prognostycznych określonych parametrów w efektywnej eliminacji przewodnienia w AHF.

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań wykazano:

- skuteczność doustnej formy ACTZ (w dawce 250 mg) w terapii addycyjnej w uzyskaniu zwiększonej diurezy, natriurezy, utraty masy ciała oraz w przeciwdziałaniu dyschloremii jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF
- korzystny profil bezpieczeństwa stosowania ACTZ w kontekście ryzyka uszkodzenia nerek (mechanizmu nefroprotekcijnego) poprzez wykorzystanie kompleksowej oceny filtracji kłębuszkowej oraz ocenę markerów wczesnego uszkodzenia nerek: NGAL, KIM-1, Cys C
- korzystne prognostyczne znaczenie wystąpienia wczesnej HC (w pierwszych 48h) w trakcie stosowania terapii diuretycznej u chorych z AHF

Wyniki prezentowanych w cyklu badań pozwoliły zidentyfikować atrakcyjną z klinicznego punktu widzenia koncepcję terapeutyczną i diagnostyczną. Można przypuszczać, że dostępność do różnych form terapii, mających na celu osiągnięcie sprecyzowanego, skumulowanego celu (uzyskania skutecznej natriurezy, diurezy, HC w początkowej fazie terapii diuretycznej a także przeciwdziałania hipochloremii), może mieć ogromne znaczenie w leczeniu zróżnicowanej populacji chorych z AHF. Należy przy tym zaznaczyć, że precyzyjna identyfikacja profilu hemodynamicznego pacjenta z AHF jest istotna dla uzyskania adekwatnej

odpowiedzi na terapię i wykorzystania potencjału leczenia. Warto podkreślić praktyczny aspekt zaprezentowanych wyników, jednak obserwacje przedstawione w rozprawie doktorskiej wymagają zdecydowanie weryfikacji na większej populacji chorych z AHF.

W wyniku braku przełomu w leczeniu AHF, nadal istnieje uzasadniona potrzeba optymalizacji dotychczasowych strategii oraz poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych (55-61).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858
2. Jankowska EA, Andersson T, Kaiser-Albers C et al. Optimizing outcomes in heart failure: 2022 and beyond. *ESC Heart Fail.* 2023 Apr 14. doi: 10.1002/ehf2.14363
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
4. Mauro C, Chianese S, Cocchia R, et al. Acute Heart Failure: Diagnostic-Therapeutic Pathways and Preventive Strategies-A Real-World Clinician's Guide. *J Clin Med.* 2023 Jan 20;12(3):846. doi: 10.3390/jcm12030846
5. Metra M, Adamo M, Tomasoni et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure. A Scientific Statement by the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *Eur J Heart Fail* 2023; doi: 10.1002/ejhf.2888
6. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, et al. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):420-431. doi: 10.1002/ejhf.2103
7. Beldhuis IE, Ter Maaten JM, Figarska SM, et al. Disconnect between the effects of serelaxin on renal function and outcome in acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2023 Jul;112(7):901-910. doi: 10.1007/s00392-022-02144-6.
8. Mitrovic V, Forssmann WG, Schnitker J, Felix SB. Randomized double-blind clinical studies of ularitide and other vasoactive substances in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018 Dec;5(6):1023-1034. doi: 10.1002/ehf2.12349.
9. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014 May;16(5):471-82. doi: 10.1002/ejhf.74
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Zymlński R, Biegus J, Ponikowski P. Not all fluid overloads are the same: some practical considerations for better decongestion. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1106-1109. doi: 10.1002/ejhf.2187. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33837632

12. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):641-655. doi: 10.1038/s41569-020-0379-7
13. Łagosz P, Biegus J, Urban S, Zymlński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. *Biomolecules.* 2023 Jan 27;13(2):239. doi: 10.3390/biom13020239. PMID: 36830608; PMCID: PMC9953721.
14. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31(6):703–711. doi:10.1093/EURHEARTJ
15. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J.* 2005; 26(1):11–17. doi:10.1093/eurheartj/ehi020
16. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031–1042. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.077
17. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. A scientific statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):E840–E878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664. PMID: 30852913.
18. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: “Are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?” *Eur J HeartFail.* 2014; 16: 133-142. doi: 10.1002/ejhf.35. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24464967.
19. Verbrugge F, Dupont M, Bertrand P, 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. doi:10.1080/AC.70.3.3080630
20. Mullens W, Damman K, Harjola VP, 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 Feb;21(2):137-155. doi: 10.1002/ejhf.1369
21. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jan 31;81(4):413-424. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.023
22. Kopitkó C, Gondos T, Fülöp T, Medve L. Reinterpreting Renal Hemodynamics: The Importance of Venous Congestion and Effective Organ Perfusion in Acute Kidney Injury. *Am J Med Sci.* 2020 Apr;359(4):193-205. doi: 10.1016/j.amjms.2020.01.012

23. Verbrugge FH, Mullens W, Tang WH. Management of Cardio-Renal Syndrome and Diuretic Resistance. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Feb;18(2):11. doi: 10.1007/s11936-015-0436-4
24. Imiela T, Imiela AM, Karczmarewicz G, Budaj A. Acidic urine as a novel risk factor for diuretic resistance and worse in-hospital prognosis in patients with acute heartfailure. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Oct 27;131(10):16054. doi: 10.20452/pamw.16054
25. Frea S, Boretto P, Galluzzo A. Urinary pH assessment in patients with acute heart failure and resistance to diuretics: a step forward to a precision medicine approach in the treatment of acute heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Oct 27;131(10):16093. doi: 10.20452/pamw.16093
26. Chapman B, DeVore AD, Mentz RJ, Metra M. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach. *ESC Heart Fail*. 2019 Jun;6(3):464-474. doi: 10.1002/ehf2.12439
27. Sokolski M, Zymlński R, Sokolska JM, et al. True worsening renal function identifies patients with acute heart failure with an ominous outcome. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129(5):357–360. doi:10.20452/pamw.4453
28. Sokolski M, Zymlński R, Biegus J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mor-tality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):760–767. doi:10.1002/ejhf.746
29. Van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(33):2577c-2585c. doi:10.1093/eurheartj/ehv588
30. Zdanowicz A, Urban S, Ponikowska B, et al. Novel Biomarkers of Renal Dysfunction and Congestion in Heart Failure. *J Pers Med*. 2022 May 29;12(6):898. doi: 10.3390/jpm12060898
31. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1):e002370. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
32. Biegus J, Zymlński R, Testani J, et al. Renal profiling based on estimat-ed glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):729–739. doi:10.1002/ejhf.2053
33. Kataoka H. Chloride in Heart Failure Syndrome: Its Pathophysiologic Role and Therapeutic Implication. *Cardiol Ther*. 2021 Dec;10(2):407-428. doi: 10.1007/s40119-021-00238-2
34. Biegus J, Nawrocka-Millward S, Zymlinski R, et al. Distinct renin/aldosterone activity profiles correlate with renal function, natriuretic response, decongestive ability and

prognosis in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2021;345:54-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.10.149

35. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584–603. doi:10.1002/ejhf.1697

36. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017 Jun 21;38(24):1872-1882. doi: 10.1093/eurheartj/ehx035

37. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:404-414. doi: 10.1016/j.jchf.2019.02.011

38. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, 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. doi:10.1002/ejhf.1478

39. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Rationale and design of the ADVOR(Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11). doi:10.1002/ejhf.1307

40. Doggrell SA. A new role for an old drug: acetazolamide in decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Feb;24(3):309-313. doi: 10.1080/14656566.2022.2161886

41. Malik BA, Nnodebe I, Fayaz A, et al. Effect of Acetazolamide as Add-On Diuretic Therapy in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Apr 18;15(4):e37792. doi: 10.7759/cureus.37792

42. Mullens W, Schulze PC, Westphal J, et al. Great debate: in patients with decompensated heart failure, acetazolamide in addition to loop diuretics is the first choice. *Eur Heart J*. 2023 Jun 25;44(24):2159-2169. doi: 10.1093/eurheartj/ehad266

43. Takimura H, Taniguchi R, Tsuzuki I, et al. Impact of the time-to-target rate of urine volume concept on the outcome of acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2023 May 15;379:89-95. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.034

44. Kuroda S, Damman K, Ter Maaten JM, et al. Very Early Diuretic Response After Admission for Acute Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(1):12-19. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2018.09.004

45. Van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 14;61(19):1973-81. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.050

46. Davila C, Reyentovich A, Katz SD. Clinical correlates of hemoconcentration during

hospitalization for acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011 Dec;17(12):1018-22. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.004

47. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

48. Zymlński R, Sokolski M, Biegus J, et al. Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):744–750. doi:10.1002/ejhf.1378

49. Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol.* 2022 Aug 24;13:960059. doi: 10.3389/fphys.2022.960059

50. Kataoka H. Treatment of hypochloremia with acetazolamide in an advanced heart failure patient and importance of monitoring urinary electrolytes. *J Cardiol Cases.* 2017 Nov 10;17(3):80-84. doi: 10.1016/j.jccase.2017.10.003

51. Cuthbert JJ, Bhandari S, Clark AL. Hypochloreaemia in Patients with Heart Failure: Causes and Consequences. *Cardiol Ther.* 2020 Dec;9(2):333-347. doi: 10.1007/s40119-020-00194-3

52. Kataoka H. Proposal for heart failure progression based on the ‘chloride theory’:worsening heart failure with increased vs. non-increased serum chloride concentration.*ESC Hear Fail.* 2017; 4: 623-631. doi: 10.1002/ehf2.12191

53. Stencil J, Rajapreyar I, Samson R, Le Jemtel T. Comprehensive and Safe Decongestion in Acutely Decompensated Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2022 Oct;19(5):364-374. doi: 10.1007/s11897-022-00573-y

54. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WHW. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: Importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):516-524. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.027

55. Biegus J, Zymlinski R, Siwolowski P, et al. Controlled decongestion by Reprieve therapy in acute heart failure: results of the TARGET-1 and TARGET-2 studies. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1079-1087. doi: 10.1002/ejhf.1533

56. Zymlinski R, Dierckx R, Biegus J, et al. Novel IVC Doraya Catheter Provides Congestion Relief in Patients With Acute Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci* 2022;7:326-327. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.02.013

57. Urban S, Błaziak M, Biegus J, Zymlński R. Ultrafiltration in acute heart failure: Current knowledge and fields for further research. *Adv Clin Exp Med.* 2021 Jul;30(7):737-746. doi: 10.17219/acem/135347. PMID: 34118142

58. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022; 28: 568-574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1
59. Ponikowski P, Biegus J. Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J.* 2022; 43: 4219-4221. doi: 10.1093/eurheartj/ehac427
60. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J.* 2023; 44: 41-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehac530
61. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020 Mar;8(3):157-168. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1 DOROBEK NAUKOWY DOKTORANTA

1. Publikacje w czasopismach naukowych

1.1 Publikacje w czasopiśmie z IF

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Kobak Kamil A., Franczuk Paweł, Schubert Justyna, Dzięgała Magdalena, Kasztura Monika, Tkaczyszyn Michał, Drozd Marcin, Kosiorek Aneta , Kiczak Liliana, Bania Jacek, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Primary human cardiomyocytes and cardiofibroblasts treated with sera from myocarditis patients exhibit an increased iron demand and complex changes in the gene expression, Cells, 2021, vol. 10, nr 4, art.818 [16 s.], DOI:10.3390/cells10040818	7,666	140
2	Kosiorek Aneta , Kosowski Michał, Reczuch Krzysztof, Zymliński Robert, Kuliczkowski Wiktor: Recurrent pulmonary embolism in a patient after COVID-19 treated with percutaneous and surgical approach, Kardiologia Polska, 2021, vol. 79, nr 9, s. 1042-1043, DOI:10.33963/KP.a2021.0056	3,71	100
3	Kosiorek Aneta , Biegus Jan, Rozentryt Piotr, Hurkacz Magdalena, Zymliński Robert: Cardiorenal syndrome: decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2022, vol. 31, nr 4, s. 445-455, DOI:10.17219/acem/144327	2,1	70
4	Franczuk Paweł, Tkaczyszyn Michał, Kosiorek Aneta , Kulej-Lyko Katarzyna, Kobak Kamil Aleksander, Kasztura Monika, Sołtowska Alicja, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa Anita: Iron status and short-term recovery after non-severe acute myocarditis: a prospective observational study, Biomedicines, 2023, vol. 11, nr 8, art.2136 [12 s.], DOI:10.3390/biomedicines11082136	4,7*	100
5	Kosiorek Aneta , Urban Szymon, Detyna Jerzy, Biegus Jan Leon, Hurkacz Magdalena Elżbieta, Zymliński Robert Stefan: 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, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2023, Published online: July 06, 2023, DOI:10.20452/pamw.16526	4,8*	200
6	Kosiorek Aneta , Tokarczyk Wojciech, Szymański Oskar, Biegus Jan Leon, Zymliński Robert Stefan: Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis, Archives of Medical Science, 2023, Online publication: 25 August 2023, DOI: 10.5114/aoms/170249	3,8*	100
7	Franczuk Paweł, Sokolska Justyna Maria, Tkaczyszyn Michał, Gać Paweł, Kosiorek Aneta , Kulej-Lyko Katarzyna, Kobak Kamil, Kasztura Monika, Sołtowska Alicja, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr Paweł, Jankowska Ewa Anita: Stan gospodarki żelazowej a uszkodzenie miokardium w ostrym zapaleniu mięśnia sercowego, Folia Cardiologica, 2023, Opublikowany online: 2023-08-30, DOI: 10.5603/fc.96888	-	100
	Podsumowanie	26,776	810

*IF 2022

2. Abstrakty

Lp.	Opis bibliograficzny
1	Franczuk Paweł, Kosiorek Aneta , Tkaczyszyn Michał, Drozd Marcin, Zapolska Anna, Walczak Tomasz, Kulej-Lyko Katarzyna, Sidorowicz N., Sołtowska Alicja, Banasiak Waldemar, Kosmala Wojciech, Przewłocka-Kosmala Monika, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Iron status indices (transferrin saturation, serum ferritin) in the course of acute myocarditis: relations with neurohormonal activation, cardiac dysfunction and clinical recovery, European Heart Journal, 2019, vol. 40, nr suppl., 358 poz.P754, [ESC Congress 2019 together with World Congress of Cardiology. Paris (France), 31 August - 4 September 2019], DOI:10.1093/eurheartj/ehz747.0356
2	Drozd Marcin, Tkaczyszyn Michał, Zapolska Anna, Walczak Tomasz, Tobiszewski J., Franczuk Paweł, Kosiorek Aneta , Flinta Irena, Jaroch Joanna, Sołtowska Alicja, Kulej-Lyko Katarzyna, Banasiak Waldemar, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Depleted iron stores are associated with decreased exercise capacity in patients with non-ischaemic cardiomyopathy, European Journal of Heart Failure, 2019, vol. 21, nr suppl.1, 101 poz.P437, [Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure. Athens, Greece, 25-28 May 2019. Abstracts], DOI:10.1002/ejhf.1488

3	Franczuk Paweł, Kosiorek Aneta , Tkaczyszyn Michał, Drozd Marcin, Zapolska Anna, Walczak Tomasz, Kulej-Łyko Katarzyna, Sidorowicz N., Sołtowska Alicja, Banasiak Waldemar, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: Biomarkers of iron status (transferrin saturation, serum ferritin) in the course of acute myocarditis: relations with neurohormonal activation, cardiac dysfunction and clinical recovery, European Journal of Heart Failure, 2019, vol. 21, nr suppl.1, 279-280 poz.P1143, [Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure. Athens, Greece, 25-28 May 2019. Abstracts], DOI:10.1002/ejhf.1488
4	Kosiorek Aneta , Franczuk Paweł, Gać Paweł, Drozd Marcin, Tkaczyszyn Michał, Walczak Tomasz, Zapolska Anna, Kulej-Łyko Katarzyna, Sidorowicz N., Sołtowska Alicja, Banasiak Waldemar, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa A.: High circulating ferritin predicts oedema and fibrosis assessed in cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis, European Journal of Heart Failure, 2019, vol. 21, nr suppl.1, 458 poz.P1812, [Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure. Athens, Greece, 25-28 May 2019. Abstracts], DOI:10.1002/ejhf.1488
5	Kosiorek Aneta , Franczuk Paweł, Gać Paweł, Drozd Marcin, Tkaczyszyn Michał, Walczak Tomasz, Zapolska Anna, Kulej-Łyko Katarzyna, Sidorowicz Natalia, Sołtowska Alicja, Banasiak Waldemar, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa: High circulating ferritin reflects myocardial injury assessed in cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis, Kardiologia Polska, 2019, vol. 77, nr suppl.1, s. 124-125, [The 23rd International Congress of the Polish Cardiac Society. Katowice, Poland, September 26-28, 2019. Abstract proceedings], DOI:10.33963/KP.15080
6	Franczuk Paweł, Kosiorek Aneta , Tkaczyszyn Michał, Drozd Marcin, Zapolska Anna, Walczak Tomasz, Kulej-Łyko Katarzyna, Sidorowicz Natalia, Sołtowska Alicja, Banasiak Waldemar, Kosmala Wojciech, Przewłocka-Kosmala Monika, Jaroch Joanna, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa: Indicators of iron status (serum ferritin, transferrin saturation) in the course of acute myocarditis: relations with cardiac dysfunction, neurohormonal activation and clinical recovery, Kardiologia Polska, 2019, vol. 77, nr suppl.1, s. 132-133, [The 23rd International Congress of the Polish Cardiac Society. Katowice, Poland, September 26-28, 2019. Abstract proceedings], DOI:10.33963/KP.15080
7	Drozd Marcin, Tkaczyszyn Michał, Walczak Tomasz, Zapolska Anna, Tobiszewski Jan, Lis Weronika, Franczuk Paweł, Kosiorek Aneta , Flinta Irena, Jaroch Joanna, Kosmala Wojciech, Przewłocka-Kosmala Monika, Banasiak Waldemar, Ponikowski Piotr, Jankowska Ewa: Iron deficiency predicts decreased exercise capacity in patients with non-ischaemic cardiomyopathy, Kardiologia Polska, 2019, vol. 77, nr suppl.1, s. 135-136, [The 23rd International Congress of the Polish Cardiac Society. Katowice, Poland, September 26-28, 2019. Abstract proceedings], DOI:10.33963/KP.15080

Impact factor: 26,776

Punkty ministerialne: 810,0

4.9.2023
Piotr Ornowka

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Biblioteka Główna
DZIAŁ BIBLIOGRAFII I BIBLIOMETRII
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 19 25

10.2 ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 502 /2020

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

prof. dr hab. Jacek Daroszewski (choroby wewnętrzne, endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
prof. dr hab. Leszek Szenborn, (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem

prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.:

„Porównanie odpowiedzi diuretycznej na zastosowanie standardowej terapii diuretykami
pętlowymi z terapią skojarzoną obejmującą diuretyk pętłowy i acetazolamid u chorych z ostrą
niewydolnością serca i cechami przewodnienia”

zgłoszonym przez **lek. med. Anetę Kosiorek** doktoranta Szkoły Doktorskiej w Katedrze Chorób Serca Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła **wyrazić zgodę** na przeprowadzenie badania w Klinice Chorób Serca Centrum Chorób Serca USK oraz Katedrze Chorób Serca Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod nadzorem dr hab. n. med. Roberta Zymlińskiego **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych**.

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności.

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu.

Opinia powyższa dotyczy projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej.

Wrocław, dnia 14 września 2020 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornafel

10.3 OŚWIADCZENIA O WSPÓLAUTORSTWIE

Kierownik Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Instytut Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓŁAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

- 1) Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R (2022)
Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology
Adv Clin Exp Med doi: 10.17219/acem/144327.
- 2) Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R (2023)
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
Pol Arch Intern Med. doi: 10.20452/pamw.16526.
- 3) Kosiorek A, Tokarczyk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R (2023)
Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis. Archives of Medical Science

mój udział polegał na :

PUBLIKACJA 1

- sformułowaniu problemów i hipotez badawczych
- pomoc w analizie i doborze adekwatnej literatury pod kątem wybranego tematu
- opracowanie i redagowanie manuskryptu
- nadzorowaniu procesu recenzji i nanoszeniu przez wymaganych recenzentów poprawek

PUBLIKACJA 2

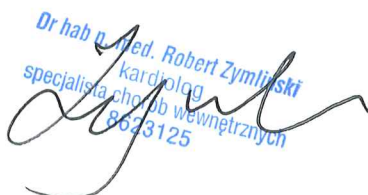
- stworzeniu koncepcji i projektu badania
- pomoc w uzyskaniu finansowania badań
- interpretacja analizy statystycznej na bazie danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

PUBLIKACJA 3

- stworzeniu koncepcji i projektu badania
- interpretacja analizy statystycznych na bazie danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

Dr hab. n. med. Robert Zymliński
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
8623125



Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Instytut Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

- 1) Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R (2022)
Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology
Adv Clin Exp Med doi: 10.17219/acem/144327.
- 2) Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R (2023)
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
Pol Arch Intern Med. doi: 10.20452/pamw.16526.
- 3) Kosiorek A, Tokarczyk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R (2023)
Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis.
Archives of Medical Science

mój udział polegał na :

PUBLIKACJA 1

- pomoc w analizie i doborze adekwatnej literatury pod kątem wybranego tematu
- opracowanie i redagowanie manuskryptu
- nadzorowaniu procesu recenzji i nanoszeniu przez wymaganych recenzentów poprawek

PUBLIKACJA 2

- pomoc merytoryczna w procesie koncepcji i przebiegu projektu
- interpretacja wyników światła danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

PUBLIKACJA 3

- pomoc merytoryczna w procesie koncepcji i przebiegu projektu
- interpretacja wyników światła danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.



Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

1) Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R (2022)
Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology
Adv Clin Exp Med doi: 10.17219/acem/144327

2) Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R (2023)
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
Pol Arch Intern Med. doi: 10.20452/pamw.16526.

mój udział polegał na :

PUBLIKACJA 1

- pomoc w analizie i doborze adekwatnej literatury pod kątem wybranego tematu
- interpretacja wyników w świetle danych literaturowych
- nadzorowaniu procesu recenzji

PUBLIKACJA 2

- pomoc merytoryczna w procesie koncepcji i przebiegu projektu
- wykonywania części zadań projektowych (proces oznaczania biomarkerów funkcji nerek z zamrożonych próbek pacjentów)
- interpretacja wyników w świetle danych literaturowych
- nadzorowanie procesu recenzji

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
FARMAKOLOGII KLINICZNEJ
adiunkt
dr n. farm. Magdalena Hurkacz

Wydział Mechaniczny;
Katedra Mechaniki, Inżynierii Materiałowej
i Biomedycznej
Politechnika Wrocławska

OŚWIADCZENIE O WSPÓŁAUTORSTWIE

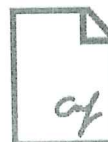
Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R (2023)
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
Pol Arch Intern Med. doi: 10.20452/pamw.16526.

mój udział polegał na:

- wykonaniu zaawansowanej analizy statystycznej wyników;
- pomocy w interpretacji wyników świetle danych literaturowych;
- pomocy merytorycznej w procesie analizy wyników;
- nadzorowaniu procesu recenzji i nanoszeniu wymaganych przez recenzentów poprawek.

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.



PODPIS ZAUFANY

JERZY DARIUSZ
DETYNA

31.07.2023 09:32:47 (GMT+2)

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Klinika Kardiologii
Instytut Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymlński R (2023)
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
Pol Arch Intern Med. doi: 10.20452/pamw.16526.

- analizie statystycznej wyników i ich interpretacji w świetle danych literaturowych
- opracowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowaniu procesu recenzji i nanoszeniu wymaganych przez recenzentów poprawek

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

Katedra Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

1) Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R (2022)
Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology
Adv Clin Exp Med doi: 10.17219/acem/144327

mój udział polegał na :

- przygotowywaniu i redagowanie manuskryptu
- pomocy w analizie i doborze adekwatnej literatury pod kątem wybranego tematu
- interpretacji wyników w świetle danych literaturowych
- nadzorowaniu procesu recenzji

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

prozentryt

Elektronicznie podpisany

przez prozentryt

Data: 2023.08.01

10:08:59 +02'00'

Wojciech Tokarczyk

Wrocław, 29.07.2023

Studenckie Koło Naukowe

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓŁAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

Kosiorek A, Tokarczyk W, Szymański O, Biegus J, Zymlński R (2023)
Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis.
Archives of Medical Science

mój udział polegał na :

- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- interpretacja wyników świetle danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

Wojciech Tokarczyk

Oskar Szymański

Wrocław, 29.07.2023

Studenckie Koło Naukowe

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE O WSPÓŁAUTORSTWIE

Oświadczam, że w przygotowaniu publikacji:

Kosiorek A, Tokarczyk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R (2023)
Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis.
Archives of Medical Science

mój udział polegał na :

- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- interpretacja wyników w świetle danych literaturowych
- przygotowanie i redagowanie treści manuskryptu
- nadzorowanie procesu recenzji i nanoszenie wymaganych przez recenzentów poprawek

Oświadczenie jest składane celem przedłożenia z rozprawą doktorską lek. Anety Kosiorek, na którą w ramach cyklu publikacji składają się wymienione wyżej prace.

Szymański Oskar