

Ultrafiltracja pozaustrojowa w leczeniu zaostrzeń przewlekłej niewydolności serca — punkt widzenia nefrologa

Extracorporeal ultrafiltration in the management of congestive heart failure — the nephrologist's point of view

Norbert Kwella, Anna Pawłowska, Tomasz Stompór

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

STRESZCZENIE

Przewlekła zaostrzona niewydolność serca jest istotnym problemem klinicznym. Postępujące zaburzenia ogólnoustrojowe, między innymi niedokrwistość i upośledzenie czynności nerek, wymagają intensywnego leczenia. Eskalacja dawek diuretyków pętlowych nasila zaburzenia neurohormonalne towarzyszące temu schorzeniu. Pojawia się oporne na farmakoterapię przewodnienie, które wymaga wielokrotnych hospitalizacji. Coraz powszechniejsze staje się zastosowanie zabiegu ultrafiltracji pozaustrojowej w celu lepszego i skuteczniejszego odwodnienia leczonych chorych. Tę opcję terapeutyczną można zastosować w kilku wariantach, między innymi jako powolną ciągłą ultrafiltrację lub akwaferezę. W niewydolności serca stosuje się także dializę otrzewnową. W badaniach klinicznych, między innymi UNLOAD i RAPID HF, wykazano, że nowa metoda ultrafiltracji (akwafereza) jest bezpieczna i nie wiąże się z powikłaniami charakterystycznymi dla zabiegu klasycznej hemodializy. Leczenie zabiegami ultrafiltracji przestaje być ostatecznością i „złem koniecznym”. Obecnie potrzebne jest przeprowadzenie większej liczby badań klinicznych, zwłaszcza oceniających wpływ zabiegów ultrafil-

tracji na śmiertelność w grupie chorych z zaawansowaną niewydolnością serca.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 97–105

Słowa kluczowe: ultrafiltracja, akwafereza, diuretyki, zespół sercowo-nerkowy, niewydolność serca, przewodnienie

ABSTRACT

Chronic exacerbated heart failure remains an important clinical problem. Progressive deterioration of renal function and developing anemia need to be intensively treated. Diuretics in escalated doses additionally worsen neuro-hormonal abnormalities that led upon pathophysiology of his clinical entity. Fluid overload accompanying heart failure frequently becomes resistant to diuretic therapy and leads to frequent and recurrent hospital admissions. Techniques of extracorporeal ultrafiltration become more and more popular in this group of patients since they allow to eliminate an excess body water more efficiently. This therapeutic option can be used in a number of variants — the most important are: slow continuous ultrafiltration and aquapheresis, and sometimes — peritoneal

Adres do korespondencji:

lek. Norbert Kwella
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
tel./faks: 89 538 63 73
e-mail: nkwell@poczta.onet.pl

dialysis. In some studies performed in this field (the most important ones are UNLOAD and RAPID HF) the usefulness and safety of the new method — aquapheresis — has been demonstrated. This technique is not associated with “typical” adverse effects of standard hemodialysis. It seems that extracorporeal ultrafiltration in decompensated heart failure is no longer the ‘least choice’ thera-

py. Further clinical studies are urgently needed to assess the impact of extracorporeal ultrafiltration on outcome of patients with heart failure.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 97–105

Key words: ultrafiltration, aquapheresis, diuretics, cardio-renal syndrome, congestive heart failure, fluid overload

Przewlekła niewydolność serca jest częstym problemem klinicznym. W Stanach Zjednoczonych tę chorobę stwierdza się u około 2% populacji (ok. 5 mln osób), a do szpitali trafia z tego powodu około 1 milion osób w ciągu roku, co wiąże się z kosztem rzędu 30 miliardów dolarów. Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, jako przyczyna hospitalizacji, jest szczególnie częste u osób powyżej 65. roku życia [1, 2]. W pierwszych dniach pobytu chorzy często wymagają intensywnej opieki, która angażuje dużą grupę wyspecjalizowanego personelu i sprzętu, co istotnie wpływa na koszt leczenia. W 2001 roku towarzystwa *American Heart Association* (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) wprowadziły 4-stopniową skalę oceny zaawansowania przewlekłej niewydolności serca (tab. 1) [3]. W odróżnieniu od powszechnie stosowanej klasyfikacji funkcjonalnej według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*), stopień zaawansowania przewlekłej niewydolności serca nie ulega obniżeniu mimo poprawy tolerancji wysiłku po zastosowanej terapii. Wobec trudności w leczeniu niewydolności serca powstają różne grupy badawcze i programy opieki nad tą grupą chorych, na przykład OPTIMIZE-HF, *The Get with the Guidelines — HF* lub *EuroHeart Failure* [1, 4–6].

U większości chorych z przewlekłą niewydolnością serca upośledzona jest też czynność nerek (jednak zwykle ze stężeniem kreatyniny nieprzekraczającym 3 mg/dl; tab. 2 i 3), a na plan pierwszy wysuwa się przewodnienie. Pojawia się jednak kłopot z jednoznacznym rozumieniem tego terminu. Od stuleci przewodnienie rozpoznawano na podstawie takich objawów, jak: obrzęki obwodowe, poszerzenie żył szyjnych, duszność, zastój w krążeniu płucnym, płyn w jamach opłucnowych, hepatomegalia, refluks wątrobowo-szyjny czy wodobrzusze. Na oddziałach intensywnej opieki dla potrzeb bardziej zaawansowanej oceny powszechnie stosowane są metody inwazyjne, z wykorzystaniem cewnikowania naczyń, między innymi: inwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego, pomiary wskaźnika sercowego i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych za pomocą cewnika Swana-Ganza. Ultrasonograficzna ocena średnicy żyły głównej dolnej oraz jej zmienności w cyklu oddechowym jest subiektywna, zależna od doświadczenia badającego, a w przypadku stanu zagrożenia życia, jakim jest dekompenacja przewlekłej niewydolności serca, jest ona trudna do wykonania. W pracach naukowych za „złoty standard” technik wyznaczania całkowitej objętości wody ustroju (TBW, *total body water*) uznaje się metody z użyciem

Tabela 1. Stadia zaawansowania niewydolności serca według *American College of Cardiology* i *American Heart Association* (źródło [3])

Klasa	Charakterystyka	Przykład
A	Wysokie ryzyko rozwoju niewydolności serca: bez objawów i zmian strukturalnych serca	Nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa, wywiad rodzinny kardiomiopatii, alkoholizm
B	Bezobjawowa niewydolność serca: bez objawów, obecne zmiany strukturalne serca	Przebyty zawał serca, dysfunkcja lewej komory, choroba zastawkowa serca
C	Jawna klinicznie niewydolność serca: obecne objawy i zmiany strukturalne serca	Duszność zmęczenie, zmniejszona tolerancja wysiłku
D	Oporna na terapię, nawracająca, schyłkowa niewydolność serca	Objawy obecne w spoczynku mimo stosowanej maksymalnej terapii

Tabela 2. Częstość występowania podwyższonej wartości kreatyniny wśród chorych przyjmowanych do szpitala z powodu niewydolności serca na podstawie Euro Heart Failure Survey (źródło [6])

Stężenie kreatyniny [mg/dl]	Odsetek w badanej populacji (%)
> 1,4	38
> 1,7	16
> 2,26	7

izotopów tlenu (^{18}O) lub tlenku deuteru ($^2\text{H}_2\text{O}$), a do oceny wielkości przestrzeni zewnątrzkomórkowej — izotopu $^{35}\text{SO}_4$. Inne metody precyzyjnie określające stopień przewodnienia to: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i absorpcjometria wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*). Uwzględniając narażenie na promieniowanie rentgenowskie oraz koszty, metody te nie nadają się do rutynowego stosowania u pacjentów wielokrotnie hospitalizowanych z powodu dekomensacji przewlekłej niewydolności serca. Stosunkowo nowa metoda oparta na pomiarze bioimpedancji jest uważana za nieskomplikowaną w użyciu, całkowicie nieobciążającą dla chorego, a co szczególnie istotne — spełnia także kryteria „złotego standardu” [7]. Metoda ta bywa stosowana przez nefrologów do oceny stopnia przewodnienia pomiędzy hemodializami i wyznaczana tak zwanej suchej (należnej, bez cech przewodnienia) masy ciała po dializie. Przydatność pomiarów stopnia przewodnienia za pomocą bioimpedancji elektrycznej w diagnostyce i leczeniu niewydolności serca jest przedmiotem badania BELIC (*Study of Electrical Bioimpedance in Heart Failure*, NCT00843245), prowadzonego w Hiszpanii.

Jak wynika z powyższych rozważań, odpowiedź na proste z pozoru pytanie o stopień przewodnienia pacjenta nie jest tak oczywista (jak wspomniano powyżej, jest

to także jeden z kluczowych problemów dializoterapii). W pracy Androne i wsp. [8] na podstawie oceny 43 pacjentów z niewydolnością serca, ale bez obecności obrzęków obwodowych, stwierdzono wzrost objętości krwi krążącej za pomocą albuminy znakowanej izotopem promieniotwórczym u 65% badanych. Obecność „utajonego” przewodnienia korelowała z wyższymi wartościami ciśnienia zaklinowania włóscinek płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) i zwiększeniem śmiertelności oraz koniecznością pilnego przeszczepienia serca w ciągu roku obserwacji (39% v. 0%; $p < 0,01$). Przewodnienie jest stwierdzane u około 40% populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca wypisywanych ze szpitala w Stanach Zjednoczonych. Średnia wartość redukcji stopnia przewodnienia podczas hospitalizacji takich pacjentów wynosi przeciętnie 2–4 kilogramów, co wydaje się dalece niewystarczające. Fakt ten odpowiedzialny jest prawdopodobnie za powtarzające się ich pobyty w szpitalu. Leczenie „klasyczne” jest więc mało skuteczne. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 2–4%, ale w przypadku współistnienia hipotonii lub uszkodzenia nerek wzrasta do ponad 20%. Wśród bezpośrednich przyczyn zgonu w przebiegu przewlekłej niewydolności serca wymienia się postępujące przewodnienie odporne na leczenie i nagłą śmierć sercową.

W celu monitorowania stopnia przewodnienia wykorzystuje się też wskaźniki biochemiczne. Wraz z narastającym rozciągnięciem ścian prawego przedsionka wzrasta stężenie peptydów natriuretycznych, czyli N-końcowego fragmentu mózgowego propeptydu natriuretycznego (NTproBNP) lub samego BNP. Współistniejące upośledzenie czynności nerek może wpływać na interpretację otrzymanych wyników, stężenie NTproBNP wzrasta bowiem wraz z postępem uszkodzenia nerek.

Wzajemne relacje układu sercowo-naczyniowego i nerek są wielokierunkowe i niezwykle złożone. Doczekały się one systematycznego opisu i klasyfikacji jako

Tabela 3. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród 15 560 pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu niewydolności serca w rejestrze programu The Get With the Guidelines — HF (źródło [5])

Klirens kreatyniny [ml/min]	Stadium przewlekłej choroby nerek	Odsetek w populacji badanej (%)
> 90	1	8,5
60–90	2	26,8
30–60	3	43,9
15–30	4	14,2
< 15	5	6,6

Tabela 4. Klasyfikacja poszczególnych postaci zespołu sercowo-nerkowego (CRS, *cardio-renal syndrome*) (wg [10])

Podtyp CRS	Charakterystyka
CRS 1	Ostra niewydolność serca powoduje ostre uszkodzenie nerek
CRS 2	Przewlekła niewydolność serca powoduje przewlekłą chorobę nerek
CRS 3	Ostre uszkodzenie nerek powoduje ostrą niewydolność serca
CRS 4	Przewlekła choroba nerek powoduje ostre uszkodzenie serca — epizody wieńcowe
CRS 5	Choroba układowa powoduje jednoczesne uszkodzenie serca i nerek

przebiegający w pięciu podstawowych wariantach zespół sercowo-nerkowy (tab. 4) [9, 10].

Niewydolność serca bardzo często wiąże się także z występowaniem niedokrwistości (zależności te na podstawie jednego z badań epidemiologicznych — tab. 5) [11, 12]. Dlatego niektórzy autorzy używają terminu „zespół sercowo-nerkowy z niedokrwistością”. Stopień niedokrwistości i względny czy też bezwzględny erytropoetyny niedobór są w tym zespole bardziej nasilone niż wynikałoby to z samego tylko stopnia uszkodzenia nerek. Erytropoetyna zmniejsza stopień nasilenia apoptozy, zapalenia i włóknienia w zakresie *myocardium*, co stwarza teoretyczne przesłanki do jej zastosowania w terapii chorych z niewydolnością serca. Leczenie preparatami czynników stymulujących erytropoezę przynosi poprawę czynności serca, redukcję wymiaru lewej komory i obniżenie BNP. Jednak do tej pory nie udało się wykazać jednoznacznych, odległych korzyści klinicznych w perspektywnych badaniach z randomizacją [13].

Tabela 5. Częstość występowania niedokrwistości u osób z niewydolnością serca (źródło [12])

Klasa NYHA	Odsetek chorych z CHF i niedokrwistością
NYHA I	9,1%
NYHA II	19,2%
NYHA III	52,6%
NYHA IV	79,1%

NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Zależność między dekompenacją czynności serca i nerek jest odzwierciedleniem wielu ogólnoustrojowych mechanizmów patofizjologicznych. Wśród tych mechanizmów wyróżnić należy zaburzenia hemodynamiczne w układzie tętniczym (*forward heart failure*) i żylnym (*backward heart failure*), neurohormonalne (aktywacja układu nerwowego współczulnego, osi renina–angiotensyna–aldosteron, nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego) oraz zaburzenie równowagi między czynnikami presyjnymi (endo-telina, angiotensyna, epinefryna) i działającymi rozkurczająco na naczynia (tlenek azotu, peptydy natriuretyczne). Efekty działania tych patomechanizmów mogą być czasem wzmocnione przez działanie jatrogenne. Zbyt duże dawki diuretyków powodują między innymi nadmierne odwodnienie, hipotonię, odruchową tachykardię oraz wtórną oligurię. Hipotonię wywołują też stosowane w niewydolności serca beta-adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). W kontekście przewodnienia i nasilenia wtórnej niewydolności prawokomorowej zastosowanie znaleźć mogą także azotany. Stanowią one dobry, sprawdzony środek pomocy doraźnej w walce z dusznością, jednak nie wpływają na poprawę rokowania. Stosowane dłużej, podlegają zjawisku tachyfilaksji i zaburzają czynność śródbłonna [14]. Oprócz tych dwóch niekorzystnych elementów powiększenie objętości łożyska żylnego sprzyja ogólnoustrojowej retencji wody i sodu.

LECZENIE PRZEWLEKŁEJ ZAOSTRZONEJ NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Od kilku lat autorzy kolejnych wytycznych leczenia przewlekłej zaostrej niewydolności serca kładą nacisk na zmniejszenie stopnia przewodnienia. Zatem obok restrykcji podaży płynów i sodu w diecie zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych (furosemid, torasemid), w narastających dawkach lub we wlewie ciągłym, czasem w połączeniu z diuretykami o innym punkcie uchwytu (antagonista aldosteronu, tiazidy). Wdrożenie terapii pozaustrojowej obecnie jest uznawane za ostateczny środek leczniczy, po wystąpieniu oporności na diuretyki. Decyzja o leczeniu pozaustrojowym zwykle jest podejmowana w konsultacji z lekarzem specjalistą dializoterapii (nowa rekomendacja stopnia IIa, poziom wiarygodności B wg *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) [15].

DIURETYKI PĘTLOWE W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Diuretyki pętlowe, zwłaszcza furosemid, stosowane są u wszystkich pacjentów przewodnionych w przebiegu dekompenacji przewlekłej niewydolności serca.

Hamują one działanie kanałów chlorkowych w ramieniu wstępującym pętli Henlego, co wtórnie powoduje zahamowanie reabsorpcji sodu i wody w tym miejscu. Tak hamowany jest proces izosmotycznej redukcji objętości moczu. Wśród efektów ubocznych i niepożądanych przy stosowaniu diuretyków pętlowych należy wymienić: hipotonię, hipokaliemię, zasadowicę metaboliczną, hiperlipidemię, hiperglikemię i hiperurykemię. Leki te wzmagają pobudzenie osi neurohormonalnych (układu RAA, współczulnego układu nerwowego, ADH), które są istotnymi elementami patomechanizmu przewlekłej zaostrzonej niewydolności serca. Jednak w miarę upływu czasu leczenia efektywność natriuretyczna diuretyków pętlowych spada i pojawia się oporność na te preparaty. Czynniki sprzyjające rozwojowi oporności na diuretyki pętlowe to:

- współistniejące uszkodzenie nerek (np. nefropatia cukrzycowa);
- nadmierna podaż sodu;
- niskie stężenie sodu w osoczu i mały ładunek sodu przesączonego w moczu pierwotnym;
- wzmożony wychwyt zwrotny sodu w kanalikule dalszym [16].

Akwarytyki to kolejna grupa leków o działaniu diuretycznym. Należą do niej antagoniści receptorów wazopresyny — tak zwane waptany. Powodują one zahamowanie działania wazopresyny poprzez blokowanie receptorów dla tego hormonu, obecnych w cewkach zbiorczych nefronów. Prowadzi to do wzrostu utraty wolnej wody i zwiększenie objętości oddawanego moczu. Tolwaptan (antagonista receptora V2), jeden z przedstawicieli tej grupy terapeutycznej, nie spełnił niestety nadziei, jakie z nim wiązano w terapii zastoinowej niewydolności serca. W badaniu *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (EVEREST) tolvaptan redukował istotnie stopień przewodnienia, istotnie zwiększając wydalanie wolnej wody. Lek ten nie zmniejszył jednak liczby hospitalizacji ani śmiertelności w badanej grupie pacjentów [17].

ULTRAFILTRACJA

Ultrafiltracja to proces usuwania wody osocza z krwi pacjenta za pomocą odpowiedniego filtra (hemofiltr, dializator) w krążeniu pozaustrojowym. Odpowiednią podaż krwi umożliwia dwukanałowy cewnik naczyniowy implantowany do dużych naczyń żylnych. Jego poprawna implantacja jest jednym z podstawowych warunków

przeprowadzenia udanego zabiegu ultrafiltracji. Wśród powikłań tego zabiegu wymienia się między innymi krwakią, odmę opłucnową czy zakażenie. Implantacja cewnika naczyniowego może być czasem bardzo trudna, a wręcz niemożliwa z powodu istotnych zaburzeń krzepnięcia (polekowych lub na tle kardiogennej hepatopatii), zaburzeń świadomości, nasilonej duszności zmuszającej do pionizacji. Proces odwadniania w czasie zaostrzenia niewydolności serca powinien być kontrolowany, aby utrzymać niezbędną równowagę między obniżeniem ciśnienia napełniania lewej komory a zachowaniem odpowiedniej wartości rzutu serca, z uwzględnieniem mechanizmów neurohormonalnych i bez niekorzystnego wzrostu częstości pracy serca. Wewnątrznaczyniowa objętość krwi, zapewniająca adekwatną perfuzję narządową, jest utrzymywana na stałym poziomie dzięki dostosowaniu tempa ultrafiltracji do możliwości napływu wody osocza z tkanek okołonaczyniowych (tzw. *refilling*). Dlatego objętość płynu, którą należałoby usuwać w ciągu doby, można usunąć w krótszym czasie (zabieg trwać może od kilku do kilkunastu godzin). Wydłużenie czasu ultrafiltracji i zmniejszenie jej tempa służy ograniczeniu spadków ciśnienia tętniczego. Powolna ciągła ultrafiltracja (SCUF, *slow continuous ultrafiltration*) może być prowadzona nieprzerwanie przez kilkadziesiąt godzin (dłużej niż jedną dobę), podczas gdy powolna codzienna ultrafiltracja (SDUF, *slow daily ultrafiltration*) trwa kilka do kilkunastu godzin i może być powtarzana w kolejnych dniach.

Epizody hipotonii śróddializacyjnej, upośledzające między innymi przepływ wieńcowy i mózgowy, są powszechnym i groźnym powikłaniem pozaustrojowego usuwania nadmiaru wody i „chlebem powszednim” stosowanych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek hemodializ [18]. Wieloletnie doświadczenia w dziedzinie klasycznej hemodializoterapii mogą być pomocne w ograniczeniu niestabilności hemodynamicznej, także podczas zabiegów ultrafiltracji u chorych znacznie przewodnionych z zastoinową niewydolnością serca. Niektóre spośród tych technik wymieniono w tabeli 6.

Metodą, dzięki której można uniknąć cewnikowania dużych naczyń żylnych, jest akwafereza. Zabieg ten wykonywany jest przy użyciu aparatu Aquadex FlexFlowTM z zastosowaniem dostępu żylnego-żylnego, zarówno centralnego i obwodowego. Niewielka objętość krwi (ok. 33 ml), która krąży pozaustrojowo w aparacie, nie powoduje hipowolemii wewnątrznaczyniowej. Mimo niskich objętości tempo ultrafiltracji może osiągać 100–500 ml/h.

Tabela 6. Wybrane metody stabilizacji krążenia podczas zabiegów hemodializy

Adekwatne tempo ultrafiltracji (doświadczenie lekarza)
Wydłużanie czasów zabiegu (techniki hybrydowe, np. SLEDD)
Obniżenie temperatury dializatu (36–35,5 °C)
Podwyższenie stężenia wapnia w dializacie Ca^{2+} 1,75 mmol/l
„Profilowanie” sodu
Podwyższenie stężenia potasu w dializacie K (> 3 mmol/l)

Właściwie prowadzone techniki SCUF, SDUF oraz akwafereza nie powodują klinicznie istotnego pogorszenia funkcji nerek, przyspieszenia czynności serca, spadku ciśnienia tętniczego czy istotnych wahań stężeń elektrolitów w osoczu. Należy jednak podkreślić, że retencja metabolitów przemiany azotowej, kwasica metaboliczna czy hiperkaliemia mogą stanowić powód do sięgnięcia po bardziej zaawansowane i „kompletne” metody leczenia nerkozastępczego (hemodializa, hemodiafiltracja), w których dzięki wprowadzeniu płynu dializacyjnego można istotnie zwiększyć efektywność eliminacji toksyn [19].

DIALIZA OTRZEWNOWA

Dializa otrzewnowa w terapii niewydolności serca była zastosowana już w 1949 roku. Przed jej zastosowaniem wymagana jest implantacja cewnika do jamy otrzewnej, co może być utrudnione z powodu często stosowanej w leczeniu niewydolności serca antykoagulacji lub leczenia przeciwplatekowego. Wśród płynów dializacyjnych płyn zawierający ikodekstrynę wydaje się być najodpowiedniejszy. Metoda może być bardziej przydatna w długotrwałym leczeniu; możliwe jest też, że usuwa niekorzystnie działające w niewydolności serca cytokiny. Spośród powikłań wymienia się krwawienie i krwiaki po implantacji cewnika otrzewnowego, zacieki płynu otrzewnowego, infekcje jamy otrzewnej. Problemem może też być dostępność sprzętu i wyszkolonego personelu — mniejsza niż w przypadku hemodializ. Dyskusyjna pozostaje rola podwyższonego ciśnienia śródbrzusznego, która może wpływać na efektywność metody oraz — poprzez ucisk płynu dializacyjnego na przeponę — przyczyniać się do pogłębienia odczuwanej przez pacjentów duszności [18, 20, 21].

DOŚWIADCZENIE KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM IZOLOWANEJ ULTRAFILTRACJI U PACJENTÓW Z ZAOSTRZENIEM PRZEWLEKŁEJ NIWYDOLNOŚCI SERCA

W 1993 roku opublikowano pracę Agostoni wsp., w której badano bezpieczeństwo pojedynczej sesji izolowanej ultrafiltracji (śr. objętość usuwanego pozaustrojowo płynu — 1880 ± 174 ml). Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Badano 36 pacjentów z niewydolnością serca w klasie II i III według NYHA; badanie nie obejmowało pacjentów w klasie IV. Wykazano bezpieczeństwo terapii i poprawę tolerancji wysiłku u chorych leczonych ultrafiltracją [22]. Kolejne badanie, Marenzi i wsp., opublikowane w 2001 roku na podstawie szczegółowej obserwacji 24 chorych, dotyczyło tym razem chorych z cięższą niewydolnością serca (IV klasa wg NYHA), a więc tych, u których terapia stanowi największe wyzwanie. Badanie to wykazało, że trwający 9 ± 3 godziny zabieg ultrafiltracji, w czasie którego usuwano średnio 4880 ± 896 ml płynu, był dobrze tolerowany. Po każdym 1000 ml usuniętej objętości wykonywano szczegółowe pomiary hemodynamiczne, gazometryczne oraz mierzono stężenie hematokrytu. Maksymalny dozwolony wzrost poziomu hematokrytu w czasie całego zabiegu, odzwierciedlający pośrednio stopień odwodnienia, wyniósł 10%. Takie postępowanie pozwalało dostosować tempo ultrafiltracji do tempa wypełniania łożyska naczyniowego płynem z przestrzeni pozanaczyniowej (*plasma refilling rate*). Nie obserwowano hipotonii w czasie zabiegu ani w okresie kolejnych 24 godzin [23].

Wyniki kolejnych badań przeprowadzonych w obszarze leczenia niewyrównanej niewydolności serca metodą pozaustrojowej ultrafiltracji (*The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure; RAPID-CHF Trial* oraz *Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure [UNLOAD]*) wykazują również, że ultrafiltracja bezpiecznie i efektywnie redukuje przewodnienie w tej grupie pacjentów [24–26]. Uzyskana redukcja masy ciała poprzez odwodnienie pozaustrojowe nie pogorszyła czynności nerek, była bezpieczna i dobrze tolerowana, a jednocześnie zmniejszała czas pobytu w szpitalu i częstość ponownej hospitalizacji. W obu wymienionych próbach klinicznych nie wykazano jednak spadku śmiertelności.

W badaniu RAPID-CHF obserwowano łącznie 40 pacjentów ze zdekompenowaną przewlekłą niewydol-

nością serca. Pierwszą grupę stanowili chorzy leczeni konwencjonalnie, u których dodatkowo zastosowano ultrafiltrację pozaustrojową, drugą — pacjenci leczeni tylko zachowawczo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była wielkość utraty masy ciała po 24 godzinach od randomizacji. Jednorazowy zabieg ultrafiltracji — akwaferezy, trwający łącznie 8 godzin, przeprowadzano w pierwszej dobie pobytu pacjenta w szpitalu z użyciem dostępu żylnego w dole łokciowym. W ocenie pierwszorzędownego punktu końcowego badania nie osiągnięto znamienności statystycznej. Utrata masy ciała w grupie z UF wynosiła 2,5 kg, a w grupie leczonej konwencjonalnie — 1,86 kg ($p = 0,24$). Utrata całkowita płynów w grupie UF wynosiła 4650 ml (ultrafiltracja + diureza), a mediana objętości wody usuwanej pozaustrojowo — 3213 ml; wśród pacjentów leczonych tradycyjnie natomiast utrata płynów wynosiła 2838 ml ($p = 0,001$ w stosunku do pacjentów poddawanych UF) [24].

Badaniem *Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure* (UNLOAD) objęto 200 pacjentów z niewydolnością serca w stadiach III i IV według NYHA, u których obserwowano cechy przewodnienia (m.in. obrzęki obwodowe, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, wodobrzusze, obrzęk płuc), ale stężenie kreatyniny nie przekraczało 3,0 mg/dl (wynosząc średnio 1,5 mg/dl \pm 0,5 mg/dl). Obserwację prowadzono w 28 ośrodkach przez okres 90 dni. Po upływie pierwszych 48 godzin od randomizacji porównano wyniki uzyskane w grupie 100 pacjentów leczonych pozaustrojową ultrafiltracją bez użycia leków moczopędnych (grupa UF) z wynikami 100 chorych leczonych konwencjonalnie — z użyciem diuretyków w pulsach dożylnych ($n = 68$) lub we wlewie ciągłym ($n = 32$). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: redukcja masy ciała oraz stopnia nasilenia duszności. W badaniu tym czas obserwacji (90 dni od wypisu) nie pozwala na analizę wskaźników odległego przeżycia. W grupie UF odnotowano 9,6% (9/94) zgonów, w grupie leczonej diuretykami w pulsach i we wlewie ciągłym odpowiednio — 7,8% (5/64) oraz 19,4% (6/31). Ultrafiltrację prowadzono z zastosowaniem techniki akwaferezy, z przeciętnym współczynnikiem ultrafiltracji 240 ml/godz. przez okres 12,3 \pm 12 godzin. Dawka dobową diuretyku podawanego w pulsach wynosiła 316 \pm 213 mg, a podawanego we wlewie ciągłym — 335 \pm 325 mg w przeliczeniu na furosemid (w badaniu w zależności od preferencji badacza stosowano bumetamid,

torasemid lub furosemid, przyjmując, że 1 mg bumetamidu = 10 mg torasemidu = 20 mg furosemidu). Większą redukcję masy ciała osiągnięto w grupie leczonej samą ultrafiltracją (5,0 \pm 3,1 kg), w porównaniu z grupą stosującą diuretyki w bolusach (2,9 \pm 3,1 kg; $p = 0,001$). Różnica w redukcji masy ciała między grupą UF (5,0 \pm 3,1 kg) oraz leczoną diuretykami we wlewie ciągłym (3,6 \pm 3,5 kg) nie była statystycznie istotna ($p > 0,05$). Odwadnianie pozaustrojowe nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipokaliemii i hipotonii — powikłaniami, które intuicyjnie przypisuje się terapii nerkozastępczej. Przeciwnie, hipokaliemia występowała częściej wśród leczonych diuretykami we wlewie ciągłym (22%) niż w grupie UF (1%) ($p = 0,003$). Odsetek pacjentów wymagających zastosowania leków o działaniu presyjnym po 48 godzinach od randomizacji w grupie leczonej ultrafiltracją był niższy, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących diuretyki w pulsach (3% v. 15%; $p = 0,007$).

Procentowy udział pacjentów, u których stwierdzono wzrost stężenia kreatyniny o ponad 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych, był identyczny we wszystkich trzech porównywanych grupach (27% wśród leczonych UF; 22% w grupie otrzymującej puls i 17% otrzymujących ciągły wlew diuretyków). Ponowne hospitalizacje w okresie do 90. dnia od wypisu były rzadsze i krótsze w grupie UF (0,65 \pm 1,36 w porównaniu do 2,29 \pm 3,23 w grupie leczonej diuretykami we wlewie ciągłym [$p = 0,016$] lub otrzymujących te leki postaci pulsów — 1,31 \pm 1,87 [$p = 0,05$]). Ultrafiltracja okazała się dobrym i leczeniem objawowym. Ograniczenie zużycia leków presyjnych i częstości ponownych hospitalizacji nie wiązało się jednak z taką poprawą funkcji serca, która byłaby zauważalna jako zmniejszenie stopnia jego niewydolności w klasyfikacji NYHA, spadek stężenia BNP czy poprawa wyniku próby 6-minutowego marszu [25, 26]. Badania te przeczą powszechnemu przekonaniu, że usunięcie nadmiaru płynu metodami pozaustrojowymi nieuchronnie wiąże się z hipotonią i spadkiem filtracji kłębuszkowej.

W przedstawionych badaniach okres obserwacji obejmował maksimum 90 dni po wykonaniu doraźnej interwencji, jaką była ultrafiltracja, co, jak wspomniano, uniemożliwia analizę wskaźników rokowania odległego.

Wcześniejsze badanie Sheparda i wsp., mimo że nie było próbą randomizowaną oraz zawierało mało liczną grupę badanych, wydaje się bardzo związane z codzienną praktyką kliniczną. Analizowano dane 19 kolejnych pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV, frakcja

wyrzutowa $30,2 \pm 19\%$), u których w latach 1998–2002 stosowano ambulatoryjnie ultrafiltrację przez okres nie krótszy niż 1 rok jednocześnie z optymalną terapią konwencjonalną. Otrzymane wyniki porównywano z okresem 12 miesięcy poprzedzających włączenie nowej metody leczenia. Metodą ultrafiltracji nie była tu akwafereza, lecz standardowa ultrafiltracja z użyciem cewników implantowanych do dużych naczyń żylnych ($n = 14$) lub odwadnianie za pomocą dializy otrzewnowej ($n = 5$). W ciągu roku od rozpoczęcia leczenia ultrafiltracją zmarło 7 pacjentów (36,8%). Dwa przypadki zgonów autorzy wiążą z powikłaniami ultrafiltracji. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupie pozostałych 12 chorych odnotowano znamienne zmniejszenie się ilości ponownych hospitalizacji ($0,3 v. 2,6$ w ciągu roku; $p < 0,005$) i dni spędzonych w szpitalu ($2,4 \pm 5,1 v. 41,8 \pm 18,6$ dni; $p < 0,005$), a także poprawę statusu w skali według NYHA ($3,1 v. 4$; $p < 0,005$). Skumulowany wskaźnik przeżycia w okresie 1 roku wyniósł wśród tych pacjentów 63,2% [27].

Zastosowanie akwaferezy w trybie ambulatoryjnym, przez dłuższy czas w prospektywnej próbie klinicznej z randomizacją, mogłoby być ciekawym źródłem informacji na temat rokowania odległego u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i znacznie bardziej odzwierciedlałoby codzienną praktykę kliniczną. Trwające obecnie badanie *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS, NCT00608491), prowadzone pod auspicjami *National Heart, Lung and Blood Institute*, którego zakończenie jest planowane na grudzień 2011 roku, powtarza założenia badań UNLOAD. Ma nim być objętych 200 pacjentów. Przedmiotem analizy ma być porównanie skuteczności akwaferezy bez użycia diuretyków i leczenia konwencjonalnego w niewyrównanej niewydolności serca. Okres obserwacji wynosić ma 60 dni od chwili zakończenia leczenia. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi mają być zmiany stężenia kreatyniny oraz zachowanie się masy ciała. Akwafereza nie będzie więc stosowana długotrwale, w trybie ambulatoryjnym, zatem po zakończeniu tej obserwacji nadal nie będzie znany wpływ takiego postępowania na rokowanie odległe w tej grupie chorych.

Wyniki badań przytoczone w niniejszej pracy nadal pozostawiają bez odpowiedzi liczne pytania związane z oceną rzeczywistej roli i przydatności klinicznej ultrafiltracji pozaustrojowej w leczeniu przewlekłej zaawansowanej niewydolności serca. Ultrafiltracja wydaje się bezpieczną

metodą, która doraźnie — równie efektywnie jak leki moczopędne — zmniejsza masę ciała. Być może wkrótce nie będzie można jej traktować jako „zła koniecznego” i terapii „ostatniego wyboru”. Czy wobec wyników wspomnianych badań oraz większej dostępności aparatów do ultrafiltracji w dużych, wieloprofilowych szpitalach i uproszczenia ich obsługi należałoby rozpowszechnić praktykę ich zastosowania? Powikłania towarzyszące temu zabiegowi są często mniejszym zagrożeniem dla chorego niż działania niepożądane leków moczopędnych stosowanych w wysokich dawkach. Ponadto powikłania te nie są tożsame z powikłaniami leczenia hemodializami, zwłaszcza obecnie, gdy pojawiła się nowa metoda ultrafiltracji, jaką jest akwafereza. Na dzień dzisiejszy nie jest jasne, kto powinien decydować o wdrożeniu takiej terapii, kto powinien ją prowadzić i nadzorować? Terapie nerkozastępcze na oddziale intensywnej terapii u pacjentów chorych krytycznie, początkowo prowadzone lub nadzorowane przez nefrologów, stały się niemal wyłączną domeną intensywiistów. Być może z czasem obok stacji dializ prowadzonych przez nefrologów dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek pojawiają się „stacje ultrafiltracji”, firmowane przez specjalistów kardiologii.

PODSUMOWANIE

Przewodnienie i oporność na leczenie diuretykami stanowią istotny problem kliniczny. W leczeniu tej grupy chorych konieczna jest współpraca lekarzy kardiologów i nefrologów. Obawy związane z powikłaniami leczenia metodami nerkozastępczymi osób z hipotonią i niskim rzutem serca wynikają z wieloletnich obserwacji dotyczących klasycznej hemodializoterapii i choć powinny być brane pod uwagę, nie mogą stanowić argumentu dla opóźnienia lub wręcz odstąpienia od nowych metod leczenia. Podsumowując, można więc stwierdzić, że w terapii zaawansowanej niewydolności serca redukcja przewodnienia z użyciem ultrafiltracji pozaustrojowej (SCUF, SDUF, akwafereza) jest nieodzownym uzupełnieniem klasycznej terapii opartej na stosowaniu diuretyków. Nowe metody, zwłaszcza akwafereza, wydają się być bezpiecznie i efektywnie. Skrócenie czasu hospitalizacji i zmniejszenie ryzyka ponownego przyjęcia do szpitala w krótkim czasie po wypisaniu poprawia komfort życia chorych i pozwala lepiej wykorzystywać środki finansowe. Jednak ocena wpływu leczenia tymi metodami na przeżycie chorych wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

- Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. i wsp. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design and preliminary observations from 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005; 149: 209–16.
- Fang J., Mensah G.A., Croft J.B., Keenan N.L. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 428–434.
- Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. i wsp. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2101–2113.
- Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. i wsp. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure OPTIMIZE-HF: rationale and design. *Am. Heart J.* 2004; 148: 43–51.
- Patel D.U., Hernandez F.A., Liang L. i wsp. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: A Get With the Guidelines — Heart Failure Program study. *Am. Heart J.* 2008; 156: 674–681.
- Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. i wsp. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 442–463.
- Zaluska W. Woda jako toksyna mocznicowa? *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 12–17.
- Androne A.S., Katz S.D., Lund L. i wsp. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226–229.
- Ronco C., Chionh Ch.Y., Haapio M., Anavekar N.S., House A., Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif.* 2009; 27: 114–126.
- Ronco C., Haapio M., House A., Anavekar N.S., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
- Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Steinbruch S., Wollman Y., Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure: The cardiorenal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 295–310.
- Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 681–686.
- Pallazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. i wsp. Effects of beta-erythropoietin treatment of left ventricular remodeling, systolic function and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardio-renal anemia syndrome. *Am. Heart J.* 2007; 154: e9–e15.
- Münzel T., Mülsch A., Kleschyov A. Editorials: mechanisms underlying nitroglycerin-induced superoxide production in platelets: some insight, more questions. *Circulation* 2002; 106: 170–172.
- Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. i wsp. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1343–1382.
- Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132–143.
- Konstam M.A., Gheorghide M., Burnett J.C. Jr i wsp. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
- Kaczmarczyk I., Sulowicz W. Dializa otrzewnowa u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca. *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 104–109.
- Ronco C., Giomarelli P. Current and future role of ultrafiltration in CRS. *Heart Fail. Rev.* 2011; 16: 595–602.
- Jagodziński P., Lichodziejewska-Niemierko M. Pacjent z oporną na leczenie niewydolnością serca — opis przypadku i omówienie postępowania. *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 119–123.
- Khalifeh N., Vychytili A., Hoerl W.H. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: a European perspective. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 103: S72–S75.
- Agostoni P.G., Marenzi G.C., Pepi M. i wsp. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 424–431.
- Marenzi G.C., Lauri G., Grazi M., Assanelli E., Campodonico J., Agostoni P.G. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 963–968.
- Bart B.A., Boyle A., Bank A.J. i wsp. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2052–2053.
- Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. i wsp. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 675–83.
- Costanzo M.R., Saltzberg M.T., Jessup M. i wsp. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalisations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J. Cardiac Fail.* 2010; 16: 277–284.
- Sheppard R., Panyon J., Pohwani A.L. i wsp. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J. Cardiac Fail.* 2004; 10: 380–383.