

Ultrafiltracja w zaostrzeniach niewydolności serca — leczenie alternatywne czy terapia ostatniej szansy?

Ultrafiltration in worsening of congestive heart failure — alternative treatment or last chance therapy?

Monika Kubiak, Justyna Zbrzeźniak, Agata Irena Winiarska, Tomasz Stompór

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

STRESZCZENIE

Podstawową metodą leczenia przewodnienia wynikającego z zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca (CHF) lub ostrej niewydolności serca (AHF) jest stosowanie leków moczopędnych. Istnieją sytuacje kliniczne, w których ta standardowa metoda jest nieskuteczna lub prowadzi do istotnych powikłań ograniczających jej przydatność. Oporność na diuretyki (OND) znacznie pogarsza rokowanie u pacjentów z epizodami zaostrzenia niewydolności serca (HF). Ultrafiltracja prowadzona za pomocą technik zewnątrzustrojowych (UZ) lub dializy otrzewnowej (DO), stosowana powszechnie u pacjentów w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek (CKD), może się okazać bezpieczną i skuteczną metodą w leczeniu przewodnienia opornego na diuretyki i tym samym poprawić rokowanie w tej grupie pacjentów. Publikacja ma na celu omówienie metod ultrafiltracji (UF), które można zastosować w przypadku wystąpienia oporności na terapię konwencjonalną u pacjentów z CHF lub AHF.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 367–377

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność serca, oporność na diuretyki, ultrafiltracja

ABSTRACT

Diuretics remain the cornerstone for the treatment of fluid overload in the course of decompensated chronic heart failure or acute heart failure. Extracorporeal ultrafiltration as well as peritoneal dialysis are commonly used for the treatment of patients with end-stage kidney disease. They also appear to be safe and effective in patients with diuretic-resistant fluid overload potentially improving their outcome. The main goal of this article is to discuss methods of ultrafiltration used in case of fluid overload resistant to conventional treatment in heart failure patients.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 367–377

Key words: heart failure, diuretic resistance, ultrafiltration

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Stompór
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
tel. 89 538 62 19, faks 89 538 65 50
e-mail: stompin@mp.pl

WPROWADZENIE

Zgodnie z teorią Darwina pierwsze organizmy opuściły ocean około 400 milionów lat temu. Aby przetrwać na lądzie, musiały wytworzyć mechanizmy chroniące ustrój przed utratą wody i sodu. Zaburzenie tych mechanizmów, tak kluczowych dla przeżycia gatunków na lądzie, odgrywa główną rolę w patofizjologii niewydolności serca (HF, *heart failure*) [1]. Niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób po 65. roku życia oraz schorzeniem o złym rokowaniu: w ciągu roku umiera 50% osób z HF w stadium *New York Heart Association* (NYHA) IV [2, 3]. Nieprawidłowa czynność mięśnia sercowego doprowadza do zmniejszenia wypełnienia dużych naczyń tętniczych. W takiej sytuacji mechanizmy neurohormonalne odpowiedzialne za gospodarkę wodno-elektrolitową doprowadzają do retencji sodu i wody, przywracając prawidłowe wypełnienie naczyń tętniczych. Prowadzi to jednak do przeciążenia objętościowego żyłnej części układu krążenia i objawów klinicznych: duszności oraz obrzęków obwodowych [4, 5]. Pacjenci z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*) i upośledzoną czynnością nerek mają gorsze rokowanie. Podwyższone stężenie kreatyniny przy przyjęciu do szpitala lub pogorszenie funkcji nerek w trakcie leczenia zdekompensowanej HF wiąże się ze wzrostem śmiertelności [6]. Zgodnie z danymi *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* upośledzenie czynności nerek odnotowano u 1/3 pacjentów z zaostrzeniem HF [6, 7]. Stosowanie leków moczopędnych jest standardem leczenia zdekompensowanej HF. Niestety, u części pacjentów (w jednym z zestawień — u ok. 35%) występuje zjawisko oporności na diuretyki (OND) [8]. U pacjentów opornych na tradycyjną farmakoterapię rozwiązaniem może być zastosowanie technik ultrafiltracji zewnątrzustrojowej (UZ) lub dializy otrzewnowej (DO).

PATOFIZJOLOGIA NIWYDOLNOŚCI SERCA

Przyczyny HF są różnorodne, związane zarówno z układem sercowo-naczyniowym, jak i z procesami patologicznymi spoza tego układu. Do najważniejszych należą: ostry zespół wieńcowy, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i przewodzenia, wady zastawkowe, nadczynność tarczycy oraz długotrwała i nasilona niedokrwistość. Niezależnie od pierwotnej przyczyny HF może wynikać z upośledzonej zdolności *myocardium* do skurczu lub relaksacji, dlatego też wyróżnia się niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) oraz z zachowaną frak-

cją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) [9].

Do głównych mechanizmów wyrównawczych w HF należą: wzmożona aktywacja osi renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i współczulnego układu nerwowego oraz nasilona synteza i uwalnianie czynników humoralnych działających endokrynnie i parakrynnie (m.in. endoteliny 1, wazopresyny, peptydów natriuretycznych, tlenku azotu) [10]. Mechanizmy te przyczyniają się do poprawy perfuzji obwodowej na dwa sposoby: poprzez utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego (dzięki wazokonstrykcji) i przywrócenie prawidłowego rzutu serca (dzięki zwiększeniu objętości krwi krążącej, poprawie siły skurczu kardiomiocytów i przyspieszeniu czynności serca) [11]. Mechanizmy adaptacyjne początkowo służą wyrównaniu zaburzeń czynności układu krążenia i pozwalają utrzymać prawidłową czynność ważnych życiowo narządów. W miarę progresji choroby aktywacja neurohumoralna prowadzi jednak do niepożądanego, nadmiernego skurczu naczyń, a w konsekwencji do zwiększenia obciążenia wstępnego i następczego, co pogłębia HF.

Około 90% pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF prezentuje objawy wynikające z retencji płynów. Ma to bezpośredni związek z postępowaniem choroby oraz jest czynnikiem złym rokowniczo [12, 13]. Patogeneza obrzęków oraz retencji płynów w HF jest złożona: mają na nią wpływ zarówno zatrzymanie sodu i wody, jak i wzrost ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach, prowadzący do przesiękania płynu do otaczających tkanek. Jednym z kluczowych mechanizmów retencji sodu jest aktywacja nabłonkowych kanałów sodowych zlokalizowanych w cewkach zbiorczych. Ich ekspresja jest regulowana przez angiotensynę II oraz aldosteron [14–16]. Oś RAA w HF jest aktywowana przez zmniejszenie rozciągania tętniczek doprowadzających krew do kłębuszków nerkowych w odpowiedzi na spadek pojemności minutowej serca, niskie stężenie chlorków w przesączu docierającym do osmoreceptorów płamki gęstej oraz wzrost aktywności β_1 -adrenergicznej [17, 18]. Angiotensynę II u pacjentów z HF charakteryzuje podobny profil działania jak noradrenalinę: prowadzi ona do wzrostu resorpcji zwrotnej sodu [19, 20], nasila wydzielanie aldosteronu, pobudza układ współczulny przez zwiększenie wydzielania adrenaliny w nadnerczach. Ponadto angiotensyna II, w wyniku „troficznego” wpływu na miocyty, prowadzi do remodelingu naczyń. Istotną rolę w retencji płynów u pacjentów z HF odgrywa także

Tabela 1. Podział zespołów sercowo-nerkowych

Typ	Narząd uszkodzony pierwotnie	Narząd uszkodzony wtórnie	Przebieg
1	Serce	Nerki	Ostry
2	Serce	Nerki	Przewlekły
3	Nerki	Serce	Ostry
4	Nerki	Serce	Przewlekły
5	Serce i nerki	Serce i nerki	Ostry lub przewlekły

wazopresyna. Niski rzut serca aktywuje baroreceptory zlokalizowane w łuku aorty oraz tętnicach szyjnych, prowadząc do uwolnienia hormonu antydiuretycznego (ADH, *antidiuretic hormone*) i stymulacji ośrodką pragnienia. Zwiększone stężenie ADH wpływa na wzrost oporu naczyniowego za pomocą stymulacji receptorów V1A zlokalizowanych w mięśniówce gładkiej naczyń. Hormon ADH przyczynia się do retencji płynów także przez stymulację receptorów V2 odpowiedzialnych za resorbcję zwrotną wody i jonów sodu w kanalikach zbiorczych. Wszystkie te mechanizmy skutkują retencją jonów sodu, a w konsekwencji — zwiększeniem objętości płynu zlokalizowanego zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowo; to z kolei prowadzi do wzrostu obciążenia wstępnego [21]. Jak już wspomniano, objawy retencji płynów występują u 90% pacjentów z niewyrównaną HF [5], również u tych z zachowaną funkcją skurczową mięśnia serca. U części osób z zaostrzeniem HF (od 25% do nawet 70%) dochodzi do upośledzenia czynności nerek [22, 23]. W literaturze zjawisko to określa się terminem zespołu sercowo-nerkowego (CRS, *cardiorenal syndrome*).

ZESPÓŁ SERCOWO-NERKOWY

Zachowanie homeostazy ustroju wymaga współdziałania ze strony wszystkich narządów i układów. W literaturze anglojęzycznej ta wzajemna sieć powiązań jest bardzo adekwatnie określana jako tak zwana *organ cross-talk*. Dysfunkcja jednego z elementów tego fizjologicznego łańcucha pociąga za sobą zaburzenia czynności pozostałych. Elementem tej skomplikowanej sieci połączeń i wzajemnych oddziaływań są także układy: sercowo-naczyniowy i wydalniczy, współdziałające w utrzymaniu homeostazy płynów ustrojowych. Stan kliniczny, w którym jednocześnie dochodzi do nieprawidłowej czynności obu układów, zyskał miano zespołu sercowo-nerkowego [24].

Początkowo rozważania na temat mechanizmów wzajemnych oddziaływań między sercem i nerkami koncentrowały się na wpływie, jaki HF wywiera na nerki [25]; w późniejszym okresie zaczęto także analizować od-

wrotną relację [26]. Obowiązującą współcześnie definicję i podział zespołów sercowo-nerkowych zaproponowali w 2008 roku Ronco i wsp. [24]. Została ona zaakceptowana podczas konferencji *Acute Dialysis Quality Initiative* i wydana w formie oficjalnego dokumentu [27]. Wprowadzono wówczas nazwę „zespoły sercowo-nerkowe”, podkreślając złożoność opisywanych zjawisk, oraz dokonano podziału na 5 podtypów, w zależności od sekwencji uszkodzenia obu narządów oraz dynamiki rozwoju zmian (ostry lub przewlekły przebieg).

Zespół sercowo-nerkowy zdefiniowano jako nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca i nerek, w których ostra lub przewlekła niewydolność jednego z wymienionych narządów prowadzi do ostrej lub przewlekłej dysfunkcji drugiego. Podział zespołów sercowo-nerkowych jest następujący (tab. 1):

- CRS 1 (ostry zespół sercowo-nerkowy typu 1): nagłe pogorszenie czynności serca prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek; patologią pierwotną w tym przypadku jest ostrej niewydolności serca (AHF, *acute heart failure*). Zespół ten jest obszernie opisywany w literaturze [28–31]. Prace dotyczą pogorszenia funkcji nerek w przypadkach ostrej niewyrównanej HF, zaostrzenia CHF lub ostrych zespołów wieńcowych. Według dostępnych analiz, częstość wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek wynikającego z ostrego pogorszenia funkcji serca waha się między 9,6% w przypadku zawału serca [31] do nawet 45%, gdy analizuje się przypadki ostrej niewyrównanej HF [32];
- CRS 2 (przewlekły zespół sercowo-nerkowy typu 2): CHF (w tym także utrwalone migotanie przedsionków, choroba wieńcowa czy zaciskające zapalenie osierdzia) prowadzi do rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Dane pokazują, że nawet 45% pacjentów z CHF z towarzyszącą dysfunkcją skurczową lewej komory ma obniżony szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) [33];

- CRS 3 (ostry zespół nerkowo-sercowy typu 3): wyjściową przyczyną jest ostre uszkodzenie nerek, które wtórnie zaburza czynność serca (np. prowadząc do przewodnienia, co może skutkować obrzękiem płuc, a także do zaburzeń elektrolitowych lub kwasicy); ze względu na mnogość mechanizmów prowadzących do ostrego uszkodzenia nerek ten typ zespołu pozostaje najslabiej zbadany pod względem epidemiologicznym;
- CRS 4 (przewlekły zespół nerkowo-sercowy typu 4) obejmuje stany kliniczne, w których CKD prowadzi do wtórnej HF (przerostu komór czy zaburzeń funkcji rozkurczowej serca). O skali tego problemu przekonują badania wskazujące, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z CKD jest 10–20-krotnie wyższe niż w populacji osób w tym samym wieku i o tej samej płci z prawidłową czynnością nerek, a zgony wśród chorych z CKD wynikają najczęściej właśnie z przyczyn sercowo-naczyniowych [34, 35];
- CRS 5 (zespół sercowo-nerkowy typu 5) dotyczy sytuacji, kiedy jednoczesna niewydolność serca i nerek jest spowodowana przez chorobę ogólnoustrojową, na przykład posocznicę, cukrzycę, amyloidozę, toczkę trzewną, sarkoidozę, mikroangiopatie zakrzepowe, zapalenia naczyń czy nowotwory.

PATOFIZJOLOGIA ZESPOŁU SERCOWO-NERKOWEGO

Rozważając mechanizmy prowadzące do wystąpienia zespołu sercowo-nerkowego, należy pamiętać, że nerki otrzymują około 25% całkowitego rzutu serca. Biorąc to pod uwagę, w początkowym okresie badań nad współzależnością czynności nerek i serca na pierwszy plan wysuwała się hipoteza zmniejszonego przepływu narządowego. Klasyczna teoria zakładała, że HF, a w konsekwencji — zmniejszenie rzutu serca, prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki i do pogorszenia ich funkcjonowania [36]. Jednak w obliczu nowszych doniesień teoria ta okazała się zbyt uproszczona. Wyniki badania *Evaluation of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness* (ESCAPE), przeprowadzonego u ponad 400 pacjentów z HF wskazują, że nie ma prostej zależności między zmniejszeniem rzutu serca a czynnością nerek, poprawa parametrów sercowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (CKD, *chronic kidney disease*) zaś nie skutkuje proporcjonalnym zwiększeniem eGFR, zmniejszeniem stężenia kreatyniny lub mniejszą częstością rehospitalizacji [37]. Badanie dowiodło więc niezaprzeczenie, że w przypadku CRS

zależność między pogorszeniem funkcjonowania tych dwóch narządów nie ma wyłącznie charakteru „hemodynamicznego”.

Zmniejszenie perfuzji nerkowej pociąga za sobą aktywację osi RAA, co w konsekwencji (w wyniku retencji płynów) zwiększa obciążenie wstępne. Natomiast nadmierna aktywacja osi RAA i układu współczulnego (przez bezpośredni wpływ angiotensyny II, a także na skutek zmniejszonego klirensu katecholamin, który obserwuje się w CKD [38]) skutkuje wazokonstrykcją, co z kolei prowadzi do wzrostu obciążenia następczego. Należy również wspomnieć, że angiotensyna II (AT-II) bezpośrednio uszkadza nerki przez lokalne zwiększenie syntezy cytokin prozapalnych (transformujący czynnik wzrostu beta [TGF- β , *transforming growth factor β*], czynnik martwicy nowotworu alfa [TNF- α , *tumor necrosis factor α*], jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B [NF- κ B, *nuclear factor kappa B*] oraz interleukiny 6), które — pobudzając fibroblasty — prowadzą do włóknienia śródmiąższowego *myocardium* [39]. Ponadto AT-II aktywuje dwa enzymy: oksydazę NADPH oraz oksydazę NADH, znajdujące się w komórkach mięśni gładkich naczyń, kardiomiocytach oraz komórkach nabłonka cewek nerkowych. Enzymy te powodują powstawanie reaktywnych form tlenu, które nasilają zmiany zapalne oraz przyspieszają procesy związane ze starzeniem się wspomnianych komórek [40–42]. Kolejnym niepożądanym skutkiem nadmiernej syntezy i uwalniania AT-II jest przyspieszenie powstawania zmian miażdżycowych. W wyniku pobudzenia receptora AT1 w komórkach śródbłonka naczyń dochodzi do aktywacji wspomnianego już NF- κ B, który z kolei zwiększa ekspresję VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*). Białko VCAM-1 nasila adhezję limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów do śródbłonka naczyń; komórki te wskutek aktywacji zapalnej i zwiększonego przylegania do śródbłonka przyczyniają się do rozwoju zmian miażdżycowych [43]. Kolejna teoria dotycząca upośledzenia czynności nerek w wyniku HF — szczególnie przewlekłej — zakłada, że podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne towarzyszące CKD prowadzi do wzrostu ciśnienia w tkance śródmiąższowej nerek. Zjawisko to nasila się przy wzroście ciśnienia śródbrzusznego, mogącego towarzyszyć wodobrzuszu. Warto wspomnieć, że już badania pochodzące z początku XX wieku oparte na modelach zwierzęcych dowiodły, że zmniejszenie odpływu żylnego z nerek ma zdecydowanie większy wpływ na spadek objętości moczu niż ograniczenie przepływu tętniczego przez te narządy [44].

Analizując patomechanizmy rządzące powstawaniem CRS, podkreśla się także niekorzystny wpływ niedokrwistości. W przypadku CKD może ona wynikać z bezwzględnego niedoboru erytropoetyny, natomiast u pacjentów z HF obserwuje się podwyższone stężenie tego hormonu, ale jednocześnie zmniejszenie wrażliwości receptorów dla erytropoetyny, wynikające z utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego [45]. W rezultacie dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego, spowodowanego niedoborem hemoglobiny, która w warunkach fizjologicznych działa jak antyoksydant [46]. Opisuje się nieprawidłowości wynikające z samego niedoboru erytropoetyny, ponieważ hormon ten nie tylko zapobiega apoptozie, ale także pobudza namnażanie komórek — zarówno kardiomiocytów, jak i komórek cewek nerkowych [47, 48].

OPORNOŚĆ NA DIURETYKI

Sytuację, w której mimo zwiększania dawek leków moczopędnych oraz stosowania kombinacji leków moczopędnych o różnym punkcie uchwytu nie uzyskuje się efektu diuretycznego, określa się mianem OND [49]. Dawka leków moczopędnych, po której zastosowaniu nie uzyskuje się diurezy zapewniającej pożądaną bilans płynowy (a więc rozpoznaje OND), nie została jednoznacznie zdefiniowana. W jednej z prac za taką dawkę uznano 200 mg furosemidu w ciągu doby [50]. W cytowanym już badaniu Neubergera i wsp. [8] OND definiowano jako brak efektu moczopędności po użyciu powyżej 80 mg furosemidu podanego doustnie. Według autorów uznanie HF za odporne na działanie diuretyków przy tak niskich dawkach jest dyskusyjne. Stosowanie wysokich dawek leków moczopędnych wiąże się z narastającym ryzykiem działań niepożądanych, z których część w mechanizmie błędnego koła powoduje powstanie lub nasilenie oporności na te leki. Pogorszenie funkcji nerek, które jest częstym działaniem niepożądanym diuretyków, skutkuje ich zmniejszoną sekrecją do światła cewek nerkowych, co z kolei wymusza zwiększanie dawek leków. Stosowanie leków moczopędnych — przez zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej — nasila aktywność osi RAA, co paradoksalnie sprzyja zatrzymywaniu sodu i wody. W wyniku przewlekłego stosowania diuretyków pętlowych dochodzi do przerostu komórek nabłonka cewek nerkowych dystalnych i wzrostu resorpcji zwrotnej sodu w tej części nefronu, co niweluje efekt działania tej grupy leków [2, 51]. Innym mechanizmem prowadzącym do OND jest towarzyszące HF podwyższone ciśnienie żyłne w krążeniu trzewnym, utrudniające wchłanianie

leków podawanych doustnie. Dla pacjentów z rozpoznaną OND wdrożenie leczenia UZ lub DO staje się jedynym rozwiązaniem trudnej sytuacji klinicznej.

ULTRAFILTRACJA ZEWNĄTRZUSTROJOWA

Ultrafiltracja zewnątrzustrojowa zachodzi dzięki gradientowi ciśnienia hydrostatycznego lub osmotycznego po obu stronach błony półprzepuszczalnej. Stosowane w leczeniu nerkozastępczym dializatory i hemofiltraty, wykorzystując gradient ciśnienia przez błonowego generowany przez ciśnienie hydrostatyczne w przedziale krwi i ultrafiltratu, doprowadzają do usunięcia wody osocza oraz rozpuszczonych w niej substancji za pomocą błony półprzepuszczalnej [5]. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) jednocześnie zachodzi proces dializy, którego celem jest wymiana substancji rozpuszczonych w osoczu, a nie — jak w przypadku ultrafiltracji (UF, *ultrafiltration*) — głównie odwodnienie [2, 49]. Istotną przewagą UZ w porównaniu z diuretykami jest możliwość kontrolowania jej tempa dzięki szerokim możliwościom programowania urządzeń do UF. Powszechnie do przeprowadzenia zabiegu UZ wykorzystywany jest sprzęt pierwotnie przeznaczony do leczenia nerkozastępczego: dializatory umożliwiające powtarzalne wykonanie UF z jednoczesnym procesem dializy, hemofiltraty wykorzystywane do ciągłych technik leczenia nerkozastępczego umożliwiające przeprowadzenie powolnej ciągłej żyłno-żyłnej UF — tak zwane SCUF (*slow continuous ultrafiltration*), lub ciągłej żyłno-żyłnej hemofiltracji — tak zwane CVVHF (*continuous veno-venous hemofiltration*). Opisane urządzenia wymagają przepływu krwi, który z kolei wymusza implantację wkłucia do dużych żył. W celu uniknięcia wykrzepiania krwi w pozaustrojowym układzie drenów i dializatorze konieczne jest zastosowanie antykoagulacji. W Stanach Zjednoczonych skonstruowano urządzenie, które umożliwia przeprowadzenie zabiegu UZ z wykorzystaniem wkłucia obwodowego — Aquadex System 100 firmy Gambro [50].

W pierwszych nierandomizowanych badaniach do UZ wykorzystywano konwencjonalne urządzenia do leczenia nerkozastępczego [52, 53]. Wykazano w nich, że są to zabiegi bezpieczne i skuteczne. Agastoni i wsp. [52] zastosowali w badaniu pojedynczą sesję UF z wykorzystaniem sprzętu do ciągłych technik leczenia nerkozastępczego u 18 chorych z HF w klasie II i III według NYHA, grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów leczonych konwencjonalnie. Zabieg UF istotnie zmniejszył nasilenie objawów HF.

Kolejne badanie *ULTRAFiltration vs DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCompensated heart failure* (ULTRADISCO) miało na celu porównanie wpływu diuretyków i UF na ustępowanie objawów klinicznych, poprawę parametrów hemodynamicznych oraz normalizację wybranych biomarkerów [np. stężenia aldosteronu oraz N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*). Do badania zakwalifikowano 30 pacjentów z objawami zdekompensowanej HF, definiowanej jako obecność obrzęków obwodowych 2+ +, rzężenia nad polami płucnymi, orthopnoe oraz podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych (JVP, *jugular venous pressure*). Wśród badanej grupy 15 pacjentów leczonych było diuretykiem pętlowym (furosemidem) w dawkach 250–500 mg/dobę (zależnie od uzyskiwanego efektu klinicznego). U pozostałych pacjentów stosowano UF techniką ciągłej powolnej UF (SCUF, *slow continuous ultrafiltration*) przy użyciu urządzenia PRISMA w tempie 100–300 ml/h do czasu uzyskania poprawy klinicznej. Pacjenci zrandomizowani do leczenia UF szybciej osiągnęli ustąpienie objawów klinicznych oraz poprawę parametrów hemodynamicznych, a stężenie aldosteronu oraz NT-proBNP było w tej grupie istotnie niższe [53]. Należy tu wspomnieć o doniesieniu z polskiego ośrodka (Kliniczny Oddział Kardiologii Szpitala Białńskiego w Warszawie) dotyczącemu zastosowania UF z wykorzystaniem sprzętu do hemodializy (powtarzalne zbiegi UF z wykorzystaniem dializatorów *low-flux*, średnim czasem zabiegu 192 min, średnią UF podczas jednego zabiegu 2500 ml) u 6 pacjentów z OND definiowaną jako utrzymywanie się przewodnienia mimo stosowania średnio 120 mg furosemidu na dobę. Nie obserwowano istotnych powikłań zabiegów UF. Pięciu pacjentów uzyskało istotną poprawę kliniczną, umożliwiającą wypisanie ze szpitala, jeden pacjent zmarł w wyniku niewydolności wielonarządowej [54].

Mimo zachęcających wyników wspomnianych badań konieczność zapewnienia centralnego dostępu naczyniowego oraz wykwalifikowanego personelu, umiającego obsługiwać sprzęt stosowany standardowo do terapii nerkozastępczej, znacznie ograniczały upowszechnienie tej metody. Pierwsze doświadczenia z wykorzystaniem urządzenia zaprojektowanego wyłącznie do przeprowadzenia izolowanej UF z użyciem dostępu obwodowego (*The Simple Access Fluid Extraction-SAFE-UFC Console*) zaprezentowali w swojej pracy Jaski i wsp. [55, 56]. Przewodzenie UF w tempie 500 ml/h przeprowadzono u 21 pacjentów z przewodnieniem, definiowanym jako wy-

stąpienie obrzęków obwodowych, wodobrzusza, rzężeń nad polami płucnymi lub obrzęków w okolicy krzyżowej. Nie obserwowano istotnych powikłań tego postępowania (u 3 pacjentów zabiegi przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych), osiągnięto redukcję masy ciała średnio o 2,6 kg. Udowodniono tym samym bezpieczeństwo oraz łatwość stosowania UF z wykorzystaniem wkłucia obwodowego. W badaniu *Early Ultrafiltration in Patients with Decompensated Heart Failure and Observed Resistance to Intervention with Diuretic Agents* (EUPHORIA) u 20 pacjentów z AHF stosowano jedną sesję UF 500 ml/h (lub 200 ml/h, jeśli obserwowano hipotonię), z wykorzystaniem wspomnianego sprzętu do izolowanej UF. Zabieg prowadzono do czasu ustąpienia objawów przewodnienia. Do badania kwalifikowano osoby z kreatyniną powyżej 1,5 mg/dl lub OND (definiowaną jako brak skuteczności furosemidu w dawce > 80 mg, torasemidu w dawce > 40 mg lub bumetamidu w dawce > 2 mg) oraz objawami przewodnienia (tj. obrzękami obwodowymi 2+ +, powiększeniem wątroby lub obecnością wodobrzusza, rzężeniami nad polami płucnymi, JVP > 7). Oceniano czas trwania hospitalizacji oraz rehospitalizacje w ciągu 30 i 90 dni po zakończeniu pierwszego pobytu w szpitalu oraz zmniejszenie masy ciała i stabilność osiągniętego odwodnienia w czasie 3 miesięcy po zakończeniu pierwszej hospitalizacji. Wyniki porównano z danymi statystycznymi z *The Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE). Pacjenci zakwalifikowani do badania mogli zostać szybciej wypisani ze szpitala i rzadziej byli przyjmowani ponownie w porównaniu z danymi z badania ADHERE dotyczącego chorych leczonych konwencjonalnie [57].

Kolejnym urządzeniem wykorzystywanym do przeprowadzenia izolowanej UF z wykorzystaniem wkłucia obwodowego jest wspomniany wcześniej Aquadex Flex-Flow. W porównaniu z urządzeniami stosowanymi do terapii nerkozastępczej Aquadex to urządzenie prostsze w obsłudze, ze względu na małe rozmiary jest bardziej mobilne oraz umożliwia prowadzenie kilkugodzinnego zabiegu z UF w zakresie 200–500 ml/h przy użyciu wkłucia obwodowego. Podobnie jak inne techniki nerkozastępcze, wymaga antykoagulacji. Wprowadzenie tego urządzenia na rynek amerykański wymagało akceptacji ze strony Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a do jej uzyskania niezbędne było przeprowadzenie badań randomizowanych [49]. Dowodem na przełom, jaki może się dokonać dzięki wprowadzeniu tego urządzenia do powszechnego użytku, jest praca Radziszewsky'ego i wsp. [58], w której UF z użyciem syste-

Tabela 2. Porównanie badań randomizowanych z użyciem aparatu Aquadex

Akronim badania	Kryteria włączenia do badania	Liczba uczestników	Porównywane metody leczenia	Pierwszorzędowy punkt końcowy
RAPID-CHF 2005 [59]	Obrzęki 2+ i jedno z następujących: JVP > 10 cm, obrzęk płuc lub płyn w opłucnej w RTG klatki piersiowej, obecność rzężeń nad polami płucnymi, ciśnienie końcoworozkurczowe > 20 mm Hg w lewej komorze serca	40	Diuretyki <i>i.v.</i> v. jednorazowa sesja UF maks. 500 ml/h przez 8 h + diuretyki	Zmniejszenie masy ciała 24 h po randomizacji
UNLOAD 2007 [60]	Minimum 2 z następujących: obrzęki 2+, JVP > 7 cm, obrzęk płuc lub płyn w jamie opłucnej w RTG klatki piersiowej, obecność rzężeń nad polami płucnymi	200	Diuretyki <i>i.v.</i> w dawkach min. 2-krotnie większych od dawki stosowanej ambulatoryjnie v. UF maks. 500 ml/h do czasu ustąpienia objawów	Zmniejszenie masy ciała oraz duszności 48 h po randomizacji
CARRESS-HF 2012 [61]	Obrzęki 2+, JVP > 10 cm, obrzęk płuc lub płyn w jamie opłucnej w RTG klatki piersiowej	188	Diuretyki w dawkach dostosowanych do efektu klinicznego v. UF 200 ml/h do czasu ustąpienia objawów	Stężenie kreatyniny oraz zmiana ciężaru ciała 96 h po randomizacji

CARRESS-HF — *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*; *i.v.* (intravenous) — dożylnie; JVP (jugular venous pressure) — ciśnienie w żyłach szyjnych; RAPID-CHF — *Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure*; RTG — badanie rentgenowskie; UF (ultrafiltration) — ultrafiltracja; UNLOAD — *Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure*

mu Aquadex zastosowano do ambulatoryjnego leczenia pacjentów z oporną na leczenie diuretyczne HF.

Trzy badania randomizowane, *Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure* (RAPID-CHF) [59], *Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure* (UNLOAD) [60], *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS-HF) [61], miały na celu porównanie UZ z zastosowaniem urządzenia Aquadex do terapii pacjentów ze zdekompensowaną HF. Informacje o wymienionych badaniach zamieszczono w tabeli 2. W dwóch pierwszych badaniach wykazano większą efektywność UZ w stosunku do terapii diuretykami w zmniejszeniu masy ciała oraz ograniczeniu liczby powtórnych hospitalizacji. Trzecie z omawianych badań takiej przewagi nie wykazało; jednocześnie w grupie leczonej metodą UZ zamiennie częściej występowały powikłania związane z zakażeniami odcewnikowymi oraz krwawieniami. Wyniki tego badania budzą jednak dużo kontrowersji. Główny zarzut wobec leczenia UZ stanowiło pogorszenie funkcji nerek wyrażone średnim wzrostem kreatyniny o 0,2 mg/dl. Mogło to wynikać z faktu, że do grupy leczonej UZ zakwalifikowano osoby z dobrze zachowaną diurezą, co w połączeniu z dodatkową UZ mogło doprowadzać do nadmiernego lub zbyt gwałtownego odwodnienia. Należy również zadać pytanie, czy osoby z zachowaną własną diurezą około 2000 ml (a takie osoby kwalifikowano do grupy

leczonej UF) powinny być poddawane UZ. Ponadto w grupie leczonej zachowawczo stosowano niezwykle wysokie dawki diuretyków pętlowych (nawet do 800 mg/d.), rzadko stosowane w warunkach normalnej praktyki klinicznej [8]. Dodatkowo dawki leków diuretycznych były dostosowywane do uzyskiwanego efektu moczopędnego, natomiast zalecone tempo UF było stałe (200 ml/min) i rzadko modyfikowane, co w wielu przypadkach mogło prowadzić do zaburzeń hemodynamicznych [1]. Stąd nieprzychylnie dla UZ wyniki tego badania powinny być interpretowane ostrożnie, z uwzględnieniem wspomnianych zastrzeżeń. W celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących racjonalności zastosowania UZ Ebrahim i wsp. [62] przeprowadzili metaanalizę 9 badań (wśród nich znajdowały się 3 wcześniej wymienione). Wyniki wskazały na większą efektywność UZ w stosunku do terapii konwencjonalnej, nie dowiodły jednak wpływu zastosowania tej metody na zmniejszenie stężenia kreatyniny oraz redukcję całkowitej śmiertelności [64]. Autorzy metaanalizy postulują, że UZ nie powinno być powszechną praktyką w zaostrzeniach HF, a raczej alternatywą w szczególnie trudnych, wyselekcjonowanych sytuacjach klinicznych.

Na podstawie dostępnej literatury można dokonać następującego podsumowania:

- 1) żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie wykazało wpływu zastosowania UZ na poprawę śmiertelności w grupie chorych z zaostrzeniem HF;

- 2) przewaga UZ nad leczeniem diuretykami wiąże się z przewidywalnością metody dzięki możliwości precyzyjnego programowania UF. Leczenie to powinno zapewnić większą stabilność hemodynamiczną oraz efektywniejsze usuwanie sodu w porównaniu z lekami moczopędnymi;
- 3) w większości badań wykazano, że zastosowanie UZ skraca długość hospitalizacji i zmniejsza częstość rehospitalizacji oraz znacznie poprawia jakość życia pacjentów;
- 4) istotną wadą UZ jest konieczność uzyskania dostępu do dużego naczynia żylnego w przypadku zastosowania typowego sprzętu do hemodializy lub hemofiltracji; urządzenie Aquadex, które zastosowano w większości randomizowanych badań, jest zgodnie z wiedzą autorów tej pracy niedostępne w Polsce i Europie, jego cena jest natomiast istotnym ograniczeniem stosowania tego sprzętu w krajach, w których jest dostępny. Należy również podkreślić, że w cytowanych badaniach (poza doniesieniem z Oddziału Klinicznego Szpitala Bielańskiego) wykorzystywano sprzęt używany typowo w metodach ciągłych leczenia nerkozastępczego, który w warunkach polskich jest głównie wykorzystywany na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Ultrafiltracja zewnątrzustrojowa wydaje się zatem racjonalnym wyborem w sytuacji wystąpienia OND podczas leczenia zaostrzeń HF. W innych sytuacjach klinicznych nie ma przewagi wyrażonej poprawą przeżywalności nad leczeniem zachowawczym diuretykami [8].

DIALIZA OTRZEWNOWA

Dializa otrzewnowa pod wieloma względami jest racjonalnym wyborem w leczeniu przewodnienia u chorych z niewyrównaną HF. Jest to metoda ciągła, gwarantująca stopniowe odwodnienie, bez gwałtownych wahań ciśnienia tętniczego, co (przynajmniej teoretycznie) powinno prowadzić do mniejszej aktywacji osi neurohormonalnych w odpowiedzi na zmniejszenie objętości płynu w przestrzeni wewnątrznaczyniowej. U pacjentów z wodobrzuszem wynikającym z dominującej niewydolności prawokomorowej dializa otrzewnowa pozwala na usuwanie gromadzącego się w jamie brzusznej płynu i tym samym na zmniejszenie ciśnienia wewnątrzbrzusznego. Może to jednak sprzyjać niedożywieniu białkowemu. Stabilność hemodynamiczna gwarantowana przez DO sprawia, że diureza własna jest długo zachowana, nawet u pacjentów leczonych nerkozastępczo z powodu ESRD [63].

Wymienione zalety DO sprawiły, że pierwsze próby użycia tej metody u pacjentów z HF i związanym z tym przewodnieniem opornym na leki diuretyczne były podejmowane już w latach 40. ubiegłego wieku [63, 64]. Rozwój DO w latach 60. doprowadził do częstszego wykorzystywania tej metody również u pacjentów z HF. Wtedy jednak ograniczeniem stosowania metody była konieczność hospitalizacji w celu wykonania zabiegu (stosowano bowiem „sztywne” cewniki do DO implantowane każdorazowo do kolejnych zabiegów, płyn dializacyjny dostarczany w szklanych butelkach zaś wymieniano ręcznie) [2, 63, 65]. Udoskonalenie dostępu dootrzewnowego oraz opracowanie schematów leczenia ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) oraz automatyczną dializą otrzewnową (ADO) umożliwiły powszechne zastosowanie tej metody również w ambulatoryjnej opiece nad pacjentami z HF. W opublikowanym w czerwcu 2015 roku artykule François i wsp. [63] podsumowali wyniki kilku opublikowanych ostatnio prac [6, 66–71] dotyczących wpływu DO na przeżycie, częstość rehospitalizacji, poprawę wydolności mięśnia sercowego oraz jakość życia u pacjentów leczonych tą metodą z powodu HF. Zastosowanie DO znacząco skróciło czas hospitalizacji oraz zmniejszyło częstość rehospitalizacji [6, 69–71], przyczyniło się do poprawy jakości życia pacjentów [66–68] oraz redukcji klasy NYHA [66, 67, 70]. Metodologia ocenianych badań uniemożliwia jednak wykazanie wpływu na przeżycie pacjentów w porównaniu z leczeniem tradycyjnym. W żadnej z prac nie porównano bowiem wyników leczenia DO z wynikami uzyskanymi u chorych, którzy odmówili udziału w badaniu i kontynuowali terapię diuretykami. Nie przeprowadzono także badań randomizowanych lub z odpowiednio dobranymi grupami kontrolnymi. Również w innym przeglądzie badań, w których stosowano DO w leczeniu zaostrzeń HF [72], wykazano wyraźny wpływ zastosowania tej metody na skrócenie czasu hospitalizacji oraz poprawę jakości życia pacjentów, a także na poprawę funkcji serca, wyrażoną przez redukcję klasy NYHA; obserwowano także poprawę frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym. W cytowanym omówieniu nie znalazły się jednak prace oceniające wpływ tej metody leczenia na śmiertelność ogólną. Autorzy, podsumowując wyniki dostępnych prac, określili DO jako bezpieczną metodę „ostatniej szansy” dla tych chorych z HF, którzy nie odpowiadają na leczenie diuretykami. Podobnie więc jak w przypadku UZ, metoda jest zarezerwowana dla tych przypadków, w których leczenie konwencjonalne jest

nieskuteczne. W podsumowaniu jednego z największych liczebnie badań nad stosowaniem DO w zaostrzeniach CHF (126 pacjentów z nawracającymi CHF leczonych DO przez średnio 16 miesięcy — badanie retrospektywne) autorzy podkreślają, że choć brak grupy kontrolnej wykluczał możliwość bezpośredniego porównania wpływu na śmiertelność, to jednak wydaje się ona niższa niż raportowana w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie. Szczególnie podkreślają oni fakt, że zastosowanie DO jest w większości badań leczeniem „ratunkowym” u najcięższych chorych, stąd stworzenie grupy kontrolnej jest niezwykle trudne [6]. W cytowanych badaniach typowe powikłania tego leczenia, zarówno o charakterze infekcyjnym (zakażenie okołocewnikowe oraz zapalenie otrzewnej), jak i nieinfekcyjnym (przepukliny, przecieki), nie występowały częściej niż w przypadku stosowania DO w leczeniu nerkozastępczym chorych w piątym stadium CKD [72]. W badaniach, w których wykorzystywano DO ze wskazań „ostrzych”, wymagających pilnego rozpoczęcia leczenia, najczęściej stosowano krótkie wymiany o małej objętości (500–1000 ml) z użyciem cyklera oraz płynów o wysokim stężeniu glukozy (stopniowo zwiększając objętość płynów, aby zwiększyć UF). Po ustabilizowaniu stanu chorego typowym przepisem DO były 1–3 wymian na dobę (również z użyciem płynów o wysokiej zawartości glukozy) [66]. Alternatywą do płynów zawierających glukozę w dużym stężeniu jest płyn zawierający ikodekstrynę. Ikodekstryna w porównaniu z standardowym płynem zawierającym glukozę jest bardziej efektywna w usuwaniu sodu, ponieważ pod wpływem tego roztworu dochodzi do uruchomienia transportu zarówno przez małe pory (międzykomórkowe, przepuszczające sód i wodę), jak i ultramałe pory (akwaporyny, przepuszczające wyłącznie wodę). Płyny glukozowe aktywują przede wszystkim transport przez akwaporyny („wolnej” wody, pozbawionej elektrolitów) [63]. Zastosowanie płynu z ikodekstryną do jednej długiej nocnej wymiany zostało uznane za jedno z korzystnych rozwiązań w leczeniu zaostrzeń HF [73].

DIALIZA OTRZEWNOWA A ULTRAFILTRACJA ZEWNĄTRZUSTROJOWA

W prospektywnym badaniu Cnossen i wsp. [66] porównali wyniki leczenia opornego przewodnienia w niewyrównanej HF za pomocą UZ (przerwana hemodializa) i DO. Nie wykazano istotnych różnic we wpływie na

całkowitą przeżywalność (średni czas przeżycia w obu przypadkach wyniósł 16 miesięcy), ale obserwowano wyższą wczesną umieralność grupie chorych leczonych UZ. Zdaniem autorów mogło to wynikać z tego, że UZ (w tym wypadku hemodializę) stosowano jako metodę z wyboru w sytuacjach zaostrzeń wymagających pilnego odwodnienia. U chorych z zaostrzeniem HF opornym na diuretyki racjonalnym wyborem w warunkach szpitalnych wydaje się zastosowanie w pierwszej kolejności UZ (łatwiejsze uzyskanie dostępu naczyniowego, większa precyzja w programowaniu ultrafiltracji w porównaniu z DO). Po ustabilizowaniu stanu chorego w sytuacji utrzymującej się OND i konieczności kontynuacji UF DO wydaje się dogodną metodą leczenia ambulatoryjnego [3]. We wspomnianym badaniu nie udało się określić czynników prognostycznych, na których podstawie możliwe byłoby wyodrębnienie grupy chorych, odnoszących największe korzyści z zastosowania jednej z dwóch technik UF [66]. Zaplanowanie i przeprowadzenie badań, dzięki którym będzie możliwe zdefiniowanie takich kryteriów, wydaje się istotnym wyzwaniem na przyszłość [22].

PODSUMOWANIE

Mimo coraz lepiej poznanej patofizjologii i wynikającego z tej wiedzy rozwoju coraz nowocześniejszych metod leczenia HF pozostaje chorobą o złym rokowaniu, przyczyną częstych powtórnych hospitalizacji, znacznie pogarszającą jakość życia pacjentów. Przewodnienie jest wiodącym objawem zaostrzeń CHF. Leki moczopędne, kluczowe w terapii przewodnienia, u części pacjentów nie prowadzą do poprawy. U tych pacjentów, w świetle wyników przytoczonych badań, ultrafiltracja zabiegowa uzyskana metodą UZ lub DO jest skutecznym rozwiązaniem problemu przewodnienia. Podstawowe wady tych metod to: inwazyjność, konieczność wyposażenia placówek medycznych w sprzęt umożliwiający przeprowadzenie zabiegów oraz specyficzne dla każdej z nich powikłania. Podstawowym atutem jest natomiast ich skuteczność, przejawiająca się skróceniem czasu hospitalizacji i zmniejszeniem częstości rehospitalizacji spowodowanych zaostrzeniami choroby. Nadal jednak są to metody stosowane jako „ratunkowe” (w ostateczności) w trudnych sytuacjach klinicznych. Być może wcześniejsze („wyprzedzające”) wdrażanie zabiegowych metod odwadniania chorych z oporną na diuretyki HF pozwoliłoby na poprawę ich rokowania krótkoterminowego i odległego.

PIŚMIENNICTWO

1. Verbrugge F.H., Grieten L., Mullens W. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med.* 2014; 4: 176–188.
2. Olszowska A., Próchnicka A., Żelichowski G., Wańkowicz Z. Ultrafiltracja jako alternatywna metoda leczenia zastoinowej niewydolności serca odpornej na diuretyki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 77–80.
3. Baczyński D., Wańkowicz Z. Dializa otrzewnowa w niewydolności serca. *Problemy Lekarskie* 2006; 45: 171.
4. Jessup M., Abraham W.T., Casey D. i wsp. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of Heart failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: development in Collaboration with International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
5. Gellert R., Daniewska D., Kobus D. Akwafereza w leczeniu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca — uzasadnienie i początkowe doświadczenia kliniczne jednego ośrodka. *Post. Nauk Med.* 2011; 6: 523–528.
6. Courivaud C., Kazory A., Crepin T. i wsp. Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit. Dial. Int.* 2014; 34: 100–108.
7. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. i wsp. Characteristic and outcomes of patients hospitalized for heart failure in United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005; 149: 209–211.
8. Neuberg G.W., Miller A.B., O'Connor C.M. i wsp. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 144: 31.
9. Buglioni A., Burnett J.C. Jr. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones: biomarkers and mediators. *Clinica Chimica Acta.* 2015; 443: 3–8.
10. Abassi Z.A., Brodsky S., Karram T. i wsp. Temporal changes in natriuretic and antinatriuretic systems after closure of a large arteriovenous fistula. *Cardiovasc. Res.* 2001; 15: 567–576.
11. Sarraf M., Masoumi A., Schrier R.W. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 2013.
12. Constanzo M.R., Jessup M. Treatment of congestion in heart failure with diuretics and extracorporeal therapies: effects of symptoms, renal function and prognosis. *Heart Fail. Rev.* 2012; 17: 312–324.
13. Metra M., Davison B., Bettari L. i wsp. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ. Heart Fail.* 2012; 5: 54–62.
14. Beutlet K.T., Masilamani S., Turban S. i wsp. Long-term regulation of ENaC expression in kidney by angiotensin II. *Hypertension* 2003; 41: 1143–1150.
15. Ecelbarger C.A., Kim G.H., Terris J. i wsp. Vasopressin-mediated regulation of epithelial sodium channel abundance in rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000; 279: F46–F53.
16. Blazer-Yost B.L., Liu X., Helman S.I. Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: C1373–C1379.
17. Benedict C.R., Johnstone D.E., Weiner D.H. i wsp. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1410.
18. Newton G.E., Parker J.D. Acute effects of beta 1-selective and non-selective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 353.
19. Navas J.P., Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of oedema in congestive heart failure. *Heart Dis. Stroke.* 1993; 2: 325–329.
20. Rasool A., Pelevsky P.M. Treatment of edematous disorders with diuretics. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319: 25–37.
21. Chaney E., Shaw A. Pathophysiology of fluid retention in heart failure. *Contrib. Nephrol.* 2010; 164: 46–53.
22. Shin J.T., Dec G.W. Ultrafiltration should not replace diuretics for the initial treatment of acute decompensated heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 505–511.
23. De Vecchis R., Bladi C. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 949–961.
24. Ronco C., Haapio M., House A. i wsp. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
25. Liang K.V., Williams A.W., Greene E.L., Redfield M.M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 2008; 36: S75–S88.
26. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957–962.
27. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., i wsp. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 703–711.
28. S.S., Abraham W. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2002; 8: 136–141.
29. Newsome B.B., Warnock D.G. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 609–616.
30. Krumholz H.M., Chen Y. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or = 65 years of age with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 1110–1113.
31. Goldberg A., Hammerman H. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005; 150: 330–337.
32. Smith G.L., Vaccarino V. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J. Card. Fail.* 2003; 9: 13–25.
33. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. i wsp. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006; 113: 671–678.
34. Rucker D., Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 287–296.
35. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
36. Cannon P.J. The kidney in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 26–32.
37. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. i wsp. Cardiorenal interactions. Insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274.
38. Laedarach K., Weidmann P. Plasma and urinary catecholamines as related to renal function in man. *Kidney Int.* 1987; 31: 107–111.
39. Sah B., Graves K. The cardiorenal syndrome: a review. *Int. J. Nephrol.* 2011; 10: 1.
40. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerensaw J.D. i wsp. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1994; 74: 1141–1148.
41. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. i wsp. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2164–2171.
42. Vaziri N.D., Dicus M., Ho N.D., Boroujerdi-Rad L. i wsp. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int.* 2003; 63: 179–185.
43. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. i wsp. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 645–651.

44. Winton F.R. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.* 1931; 72: 49–61.
45. Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. i wsp. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 291: F932–F944.
46. Bock J.S., Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592–2600.
47. Calvillo L., Latini R., Kajstura J. i wsp. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 4802–4806.
48. Vesey D.A., Cheung C., Pat B. i wsp. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 348–355.
49. Kamath S.A. The role of ultrafiltration in patients with decompensated heart failure. *Int. J. Nephrol.* 2011; 2011: 190230.
50. Gellert R. Leczenie niewydolności serca ultrafiltracją. *Forum Nefrol.* 2014; 7: 12–16.
51. De Bruyne L.K.M. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 268.
52. Agostoni P., Marenzi G., Lauri G. i wsp. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am. J. Med.* 1994; 96: 191–199.
53. Giglioli C., Landi D., Cecchi E. i wsp. Effects of ULTRAFiltration vs DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 337–346.
54. Snopek G., Kotlarska J., Daniewska D. i wsp. Zastosowanie ultrafiltracji żylniej w leczeniu chorych z ciężką, oporną na leczenie zastoinową niewydolnością serca — opis sześciu przypadków. *Kardiologia Pol.* 2008; 66: 1202–1204.
55. Jaski B.E., Ha J., Denys B.P. i wsp. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overload patients. *J. Cardiac Fail.* 2003; 9: 227–231.
56. Rossi G.P., Calo L.A., Maiolino G. i wsp. Ultrafiltration for treatment of congestion: a window into the lung for a better caress to the heart. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1335–1341.
57. Costanzo M.R., Saltzberg M., O'Sullivan J., Sobotka P. Early Ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2047–2051.
58. Radziszewsky E., Salaman N., Paz H. i wsp. First experience in ambulatory ultrafiltration therapy for congested heart failure patients in Israel: a feasibility study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015; 17: 24–26.
59. 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: 2043–2046.
60. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. i wsp.; UNLOAD Trial Investigators, Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 675–683.
61. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. i wsp. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2296–2304.
62. Ebrahim B., Sindhura K., Okoroh J. i wsp. Meta-analysis of ultrafiltration versus diuretics treatment option for overload volume reduction in patients with acute decompensated heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2015; 104: 417–425.
63. François K., Ronco C., Bargman J.M. Peritoneal dialysis for chronic congestive heart failure. *Blood Purif.* 2015; 40: 45–52.
64. Schneierson S.J. Continuous peritoneal irrigation in treatment intractable edema of cardiac origin. *Am. J. Med. Sci.* 1949; 218: 76–79.
65. Rae A.I., Hopper J. Jr. Removal of refractory oedema fluid by peritoneal dialysis. *Br. J. Urol.* 1968; 40: 336–343.
66. Cnossen T.T., Kooman J.P., Krepel H.P. i wsp. Prospective study on clinical effects of renal replacement therapy in treatment-resistant congestive heart failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2794–2799.
67. Koch M., Haastert B., Kohnle M. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 530–539.
68. Nunez J., Gonzalez M., Minana G. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 540–548.
69. Cnossen T.T., Kooman J.P., Konings C.J. i wsp. Peritoneal dialysis in patients with primary cardiac failure complicated by renal failure. *Blood Purif.* 2010; 30: 146–152.
70. Bertoli S.V., Musetti C., Ciurlino D. i wsp. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit. Dial. Int.* 2014; 34: 64–70.
71. Sanchez J.E., Ortega T., Rodriguez C. i wsp. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 605–610.
72. Lu R., Mucino-Bermejo M.J., Ribeiro L.C. i wsp. Peritoneal Dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med.* 2015; 5: 145–156.
73. Bertoli S.V., Musetti C., Ciurlino D. i wsp. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit. Dial. Int.* 2014; 36: 64–70.