

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda İzole Ultrafiltrasyon Tedavisi

Isolated Ultrafiltration Treatment in Patient with Acute Decompensated Heart Failure: Review

Kenan TURGUTALP,^a
Ahmet KIYKIM^a

^aNefroloji BD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Kenan TURGUTALP
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, Mersin,
TÜRKİYE/TURKEY
k.turgutalp@hotmail.com

ÖZET Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) batılı ülkelerdeki yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en önemli nedenidir. Sıklığı giderek artmaktadır ve maliyeti oldukça yüksektir. Kalp yetersizliği tedavisi ile ilgili güncel kılavuzlar, övolemi sağlanmasını tedavinin ana hedefi olarak görmektedir. Bu açıdan, loop diüretikler standart tedavinin temelini oluştururlar. Öte yandan ADKY’de loop diüretik tedavisinin; glomerüler filtrasyonda azalma, kan basıncında düşme ve nö-rohumoral aktivite artışı (adrenalin ve noradrenalin salınımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu vb.), hipo-hiperkalemi, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal disfonksiyon gibi hastanede kalış süresini, mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli yan etkileri vardır. Diüretik tedavi direnci, diüretik yan etkilerinin sık görülmesi ve bunların önemli oluşu klinisyenleri ADKY’de hipervolemi tedavisi için yeni arayışlara [yeni inotrop ajanlar, akuaretikler, artifisyel yöntemler (ultrafiltrasyon (UF), hemofiltrasyon vb.)] itmiştir. UF diyaliz teknikleri arasında en basit olanıdır. Temel amaç venöz damar içinden sıvı çekilmesidir. Bu derlemede; son yıllarda ADKY’li hastalarda sıkça başvurulan tedavi yöntemlerinden UF’nin; niteliği, etkinliği, avantaj ve dezavantajları, maliyeti ve güncel kılavuzlardaki yeri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ultrafiltrasyon; diüretikler; kalp yetersizliği

ABSTRACT Acute decompensated heart failure (ADHF) is the most important cause of hospitalization among elderly patients. Incidence and prevalence of ADHF is increasing gradually and cost of treatment is high. Current heart failure guidelines recommend that obtaining euvoemia is the main target of the treatment. In this respect, diuretics are the key element of the treatment of patients with ADHF. On the other hand, there are some serious side effects of diuretic therapy such as decrease in glomerular filtration rate, hypotension, neurohumoral activation (renin-angiotensin-aldosterone system activation, release of norepinephrine and epinephrine), hypo-hyperkalemia, myocardial fibrosis and dysfunction all of which contributes to prolonged hospitalization, and increased morbidity and mortality. Because of diuretic resistance and those side effects, clinicians have started to new treatment methods [new inotropic agents, aquaretics, and some artificial systems (ultrafiltration (UF), hemofiltration, i.e.)]. UF is the most simple dialytic treatment method. Ultimate aim is fluid removal in venous bed. In this review; main features, effectiveness, advantages and disadvantages, cost-effectivity, and the position in the current guidelines of ultrafiltration frequently used in the treatment of ADHF in recent years have been reviewed.

Key Words: Ultrafiltration; diuretics; heart failure

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2013;25(3):142-8

Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY), batılı ülkelerdeki 65 yaş üstü hastalarda hastaneye yatışların ilk sıradaki nedenidir. Sıklığı giderek artmaktadır ve maliyeti oldukça yüksektir.¹ ADKY’nin hastanedeki mortalite oranı %3-7 iken, taburcu olduktan sonraki ilk 3 ay için-

de mortalite oranı ise %13'tür. Hayatta kalanların bu nedenle hastaneye yeniden yatış ihtimali ilk 3 ayda %24-31'dir.²

Hipervolemi, kalp yetersizliğinde hastaneye tekrar tekrar yatışların ve mortalitenin en önemli sebebidir.³ Kalp yetersizliği tedavisi ile ilgili güncel kılavuzlarda öneri, tedavide övoleminin ana hedef olması gerektiği yönündedir.⁴ ADKY'de hipervolemi tedavisinde loop diüretikler standart tedavinin temelini oluştururlar.⁵ Hastane kayıtlarına göre akut konjesyon tedavisi için hastanede yatan ADKY hastalarının yaklaşık %90'ına diüretik tedavisi verilmektedir.⁶ Bununla birlikte, standart kabul edilen diüretik tedavi girişiminin; zamanlaması, dozu, dozun uygulanış şekli ve kâr/zarar oranı ile ilgili çok az prospektif veri bulunmaktadır.⁷ Öte yandan ADKY'de loop diüretik tedavisinin; glomerüler filtrasyonda azalma, kan basıncında olumsuz değişim ve nörohumoral aktivite artışı (adrenalin ve noradrenalin salınımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu vb.), hipohiperkalemi, miyokardiyal fibrozis ve miyokardiyal disfonksiyon gibi hastanede kalış süresini, mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli yan etkileri vardır.⁸⁻¹⁰ Diüretik direnci ve bu yan etkiler, tedavi planının sürdürülmesinde ciddi sorunlara yol açmaktadır.³

Tüm dünyada giderek daha sık karşılaşılan, izleminde ve standart tedavi yaklaşımında sorunlar yaşanan bu akut tablonun çözümü için alternatif arayışlar sürmektedir. Yeni inotrop ajanlar, akuaretikler, natriüretik peptidler ve artifisyonel yöntemler [ultrafiltrasyon (UF), hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon] bu çabaların ürünüdür. Aşağıda ADKY'de hipervolemi tedavisinde giderek daha çok başvurulan etkin tedavi yaklaşımlarından UF tedavisi değerlendirilecektir.

ULTRAFİLTRASYON NEDİR?

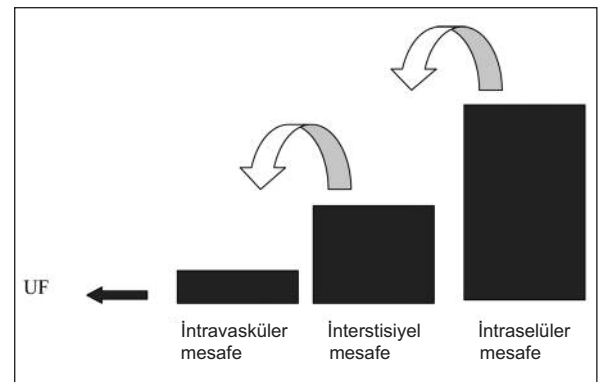
UF diyaliz teknikleri arasında en basit olanıdır. Gerekli ekipman; ana toplardamara ulaşımı sağlayan diyaliz kateteri, hemodiyaliz makinesi, toplardamardan alınacak kanı makineye taşıyıp sonra tekrar hastaya getirecek set ve yarı geçirgen bir diyaliz membranıdır. Bazı çalışmalarda periferik venöz kateterlerle de bu işlemin etkin ve güvenilir bir şekil-

de yapılabileceği gösterilmiştir.¹¹ Ayrıca klasik hemodiyaliz makinelerinden; çok daha az yer kaplayan, daha küçük set hacmi olan, daha yavaş kan akım hızı ile çalışabilen, portatif ve yalnızca UF için kullanılan yeni cihazlar geliştirilmiştir [Aquadex FlexFlow (CHF Solutions Inc, Brooklyn Park, MN)]. Ancak bu cihazlarla yapılan işlemde sistemde pıhtılaşma riski yüksektir ve UF hızı kısmen daha azdır.

Temel amaç venöz damar içinden sıvı çekilmesidir. Diyaliz makinesi tarafından oluşturulan basınç farkı ile damar içindeki su sistem dışına alınır ve uzaklaştırılır. Suyu çekilen kan yeniden organizmaya gönderilir. Çekilen sıvının kompozisyonu plazmadan yoksun ve suya yakındır.¹² Ancak, işlem damar yatağında bulunan elektrolitleri de suyla beraber sürükleyerek alır. Yani Na⁺ ve diğer elementler de plazmadaki ile eş yoğunlukta UF sıvısına geçer. UF; metabolik karışıklık yapmadan ve elektrolit düzeylerini etkilemeden plazmadan fazla suyun uzaklaştırılmasını sağlar.¹³ Bu nedenledir ki hiperkalemi veya asit baz denge bozukluklarında tedavi edici değildir. İşlem sürerken ve sonlandırıldıktan sonra interstisyel alandan damar içine sıvı hareketi olur (Şekil 1). Bu işlemin periyodik olarak tekrarlanması toplam vücut suyunda azalma sağlar.

UF'DA SIVI ALIMININ MEKANİĞİ

Sıvı deposu; intravasküler, intraselüler ve interstisyel olmak üzere 3 boşlukta yer alır. Bu alanlardan yeteri kadar sıvı çekmek, UF ile kalp



ŞEKİL 1: UF'da sıvı alım mekaniği ve yeniden dolum.¹⁷ İntervasküler alandan çekilen sıvının yerini önce interstisyel alandan sonra da hücre içinden çıkan su doldurur.

yetersizliği tedavisinin temelini oluşturur. Bu bölgelerdeki fazla olan su ve tuzun atılması için damar içi volümün ve böbrek kan akımının yeterli olması ve nörohormonal yanıt kapasitesinin uygun çalışması gerekmektedir.¹⁴ Plazmanın yeniden doluş oranı, damar içi volüm kaybına yanıt olarak ortaya çıkar ve interstisiyel, serum onkotik ve kapiller hidrostatik basıncı tarafından belirlenir (Şekil 1). Hastalarda volüm azaldığı zaman intersistisyel doku basıncı ve periferik ödem azalır. Diğer faktörlerle eşitlendiğinde plazma yeniden doluş oranı azalışa geçer. Böylece hasta övolemik olur.¹⁴ Bu durumda UF azaltılır. UF miktarının azaltılmaması durumunda etkin arter kan volümü azalır, hipotansiyon, prerenal azotemi ve diyaliz gereksinimi oluşturan akut böbrek yetmezliği meydana gelebilir.¹⁶

ADKY'DE UF İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR VE SONUÇLARI

ADKY tedavisi amacıyla UF ilk defa 1970'li yıllarda kullanıldı.¹⁷ Bununla birlikte kalp yetersizliği bulunan hastalarda konjesyonun azaltılmasına dönük flebotomi veya "kan alma" işlemi daha eskidir ve bu tedavi metodunun atası sayılabilir. Flebotominin; kalp boşluklarında, pulmoner arterde ve periferik damar direncinde azalma ve kalp debisinde artışa yol açtığı gözlenmiştir.¹⁸

İlk yapılan çalışmalar, az sayıda hastada ve kontrolsüz olarak gerçekleştirilmişti. Buna karşın elde edilen sonuçlar yöntemin etkin ve güvenilir olabileceğini telkin etmekteydi. Marenzi ve ark. yaptıkları seri çalışmalarda, UF yapılan hastalarda diüretiklerin aksine plazma norepinefrin, renin-aldosteron düzeylerinin azaldığını gösterdiler.¹⁹ Öte yandan, tek seans UF tedavisi alan hastaların 6 ay sonraki değerlendirmelerinde UF tedavisi almayanlara göre, egzersiz kapasitesinde, oksijen tüketiminde, akciğer bulguları ve solunum parametrelerinde belirgin düzelme olduğunu gördüler.²⁰ Pepi ve ark. ADKY'de standart tedavi ile UF'un etkinliğini karşılaştırdılar. UF alan hastalarda standart tedavi alan hastalara kıyasla, sağ ve sol taraf doluş basınçlarının azaldığını, egzersiz kapasitesinin düzeldiğini gördüler.²¹ UF'un sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerinde de olumlu etkisi

olduğu ekokardiyografik çalışmalar ile gösterilmiştir.²²

Bunun üzerine randomize kontrollü çalışmalar başlatıldı. Dekompanse kalp yetersizliğinde UF'un etkinliği ve/veya güvenilirliğini test eden 6 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlardan 3 tanesi (RAPID-CHF, UNLOAD ve ULTRADISCO) önemlidir. RAPID-CHF (The relief for Acutely fluid-overloaded Patients with decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasında ilk kez klasik UF işlemlerinde kullanılan daha az invaziv bir yöntem denendi. Hastalarda, antekübital fossada 16 G'lik tek periferik venöz kateter kullanıldı. Çok-merkezli yapılan bu çalışmada hastaların bir kısmına UF tedavisi, bir kısmına intravenöz (iv) diüretik tedavisi verilmişti. UF yapılan hastalardan 8 saat boyunca 500 cc/saat sıvı çekilmiş. 24 saat sonra yapılan değerlendirmede; global dispne ve kalp yetersizliği belirtilerindeki düzelme UF yapılan grupta daha iyi iken kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum elektrolit düzeyleri ve hastanede kalış süreleri açısından fark saptanmamıştır.²³ Dahle ve ark., ilk kez klasik periferik venöz kateter aracılığı ile 30 saat gibi uzatılmış bir UF yöntemi ile yaklaşık 8 litre sıvı çekilebileceğini ve bunun böbrek açısından da güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.¹¹ Ancak bu çalışmalar az sayıda hasta kabulü ile yapılmıştır.

İntravenöz diüretik ve UF'un 200 ADYK'li hastada karşılaştırıldığı bir çalışmada (UNLOAD), hastalar ilk 48 saatte değerlendirilmişler ve 90 gün takip edilmişlerdir. İlk 48 saatte dispne skorunda anlamlı fark yokmuş, fakat UF grubundaki hastalar ilk 48 saatte daha az vazoaktif tedavi gereksinimi göstermiştir. Serum kreatinin değişimi ve hipotansiyon gelişme oranları benzer bulunmuştur. Diüretik kolunda hipokalemi sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Doksan günlük izlemin sonunda; UF grubunda 9, diüretik grubunda 11 ölüm gerçekleşmiştir. Ancak en çarpıcı fark, 90 günlük dönemde UF kolundaki hastaların acil servis başvurusu ve hastaneye yatış sıklığındaki ciddi azalma olmuştur.²⁴ Alt grup incelemesinde diüretik tedavinin, bolus veya infüzyon olarak verilmesinin bu açıdan fark yaratmadığı gözlenmiştir.

Çok yeni bir çalışma [Effects of ultrafiltration vs. diuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with decompensated heart failure (ULTRADISCO)] ADKY'li hastalarda UF ve diüretik kullanımının; klinik, biyohumoral ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmıştır.²⁵ Çalışmada 30 hasta değerlendirilmiştir. UF yapılan hastalarda diüretik kullanılan hastalara göre; belirti ve bulgularda daha belirgin düzelme, plazma aldosteron ve NT-proBNP düzeylerinde de daha fazla azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir. Öte yandan UF yapılan grupta hemodinamik iyileşmenin daha çarpıcı olduğu belirlenmiştir. Atım volüm indeksi, kardiyak indeks, dP/dt oranı, kardiyak siklus etkinliği ve total periferik direnç gibi parametrelerde diüretik kolunda düzelme gözlenmez iken UF kolunda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu çalışma, UF'un diüretik infüzyon tedavisine göre tüm değerlendirmelerde daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

UF ve diüretik kullanımının böbrek fonksiyonlarına olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan prospektif bir çalışmada, diüretik ve UF alan hastalarda; glomerüler filtrasyon hızı, böbrek plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonunun değişmediği gözlenmiştir. Renal hemodinami açısından diüretik ve UF arasında fark saptanmamıştır.²⁶

Retrospektif birkaç çalışmada da UF değerlendirilmiştir. Liang ve ark., RAPID-CHF ve UNLOAD çalışmasındaki hastalardan daha kötü evrelerdeki, UF yapılan 11 hastayı geriye dönük olarak incelemiştir. Hastalar diüretik ve diğer vazoaaktif tedavilerden yanıt alınamaması durumunda UF yapılmış hastalar idi. Toplam 32 seans UF yapılmış, hastaların %75'inde >2500 cc, %41'inde >3500 cc sıvı çekilmiş idi. Hastalarda önemli kanama sorunu gözlenmemiş, 6 aylık mortalite ise %55 bulunmuştur.²⁷ Daha yakın dönemde yapılan geriye dönük bir analizde; UF, nesiritid ve klasik bakım karşılaştırılmıştır. Değerlendirmede UF'un diğer tedavi yöntemlerine göre; daha etkin bir sıvı uzaklaştırma metodu olduğu ve taburculuk sonrası 30 günde yeniden yatışı ciddi derecede azalttığı saptanmıştır.²⁸

UF MİKTARI NE OLMALIDIR VE NASIL İZLENMELİDİR?

Hangi hastada, nasıl, ne kadar sürede ve ne miktarda sıvı çekileceği; UF işleminin yapılacağı ekipmana, işlemi yöneten klinisyenlerin deneyimine ve hasta özelliklerine bağlıdır. Literatürde, 40-500 cc/saat hızda, 2-48 saat süreyle UF işlemi yapılabildiği ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.²⁹ Hastanın kalp yetersizliği ne kadar ileri ve hemodinamik yapısı ne kadar kararsız ise uygulanacak UF işleminin de o kadar "nazik" (yavaş akımlı, uzun sürede ve düşük UF hızında) olması gereklidir. Hastalarda ne kadar sıvı çekildiği değil, normovolemik durumun nasıl sağlandığı önemlidir.³⁰

UF yapılan hastalarda sıvı alımının ne zaman sonlandırılması gerektiği ile ilgili çeşitli monitörizasyon yöntemleri üzerinde çalışılmıştır. Öncelikle pulmoner kama basıncı izlemi gibi invaziv monitörizasyon yöntemlerinin klinik değerlendirmeden daha üstün olmadığı belirlenmiştir.³¹ Öte yandan serum BNP ve hematokrit izlemi gibi invaziv olmayan yöntemler de değerlendirilmiştir. Ancak hangi düzeyin övolemiyi yansıttığı halen belirsizdir.^{32,33} Serum üre ve kreatinin değerindeki değişiklikler birçok farklı nedenle [kas kitlesinin durumu, kalp yetersizliğinin kendisi, beslenme durumu, kanama, katabolik hızı arttıran diğer nedenler (enfeksiyon gibi) vb.] gözlenebildiğinden volüm durumu belirlenmesinde etkin olarak kullanılamaz. Öte yandan serum kreatinin değerindeki değişiklikler de anlık sıvı durumunu yansıtamayacak ve geç değişen ölçütlerdir. Bu nedenle UF yapılan hastalarda, övolemik durumun belirlenmesi için halen klinik bulgulardaki değişim ve klinisyen deneyimine bulgular büyük önem taşımaktadır.

UF'UN MORTALİTEYE ETKİSİ

Her ne kadar klinik çalışmalar UF tedavisinin, standart tedavi yaklaşımından daha etkin ve benzer derecede güvenilir olduğunu gösterse de UF'un kalp yetersizliğine bağlı mortaliteye etkisi konusunda avantajlı olduğu gösterilememiştir. UNLOAD çalışmasında 90 günlük mortaliteyi değiştiremediği gösterilmiştir.²⁴ Bu konuda daha çok hasta sayısı içeren ve daha uzun süreli prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

UF'UN MALİYETİ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, kalp yetersizliği için harcanan para yıllık 30 milyar doları geçmektedir.³⁴ Bu maliyetin 1/3'ünden fazlası taburculuk sonrası 6 ay içinde hastaneye yeniden başvurudan kaynaklanmaktadır.³⁵ UNLOAD çalışmasında ayrıca, 90 günlük takip sonucu UF ve diüretiklerin maliyetlerinin karşılaştırması yapılmış, haftada 3 seans UF yapılan grupta her bir hastanın maliyeti 13,469 ABD Doları olarak belirtilirken 180 mg/gün iv diüretik tedavi yapılan grupta toplam maliyet 11,610 ABD Doları olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada diüretiklerle tedavi edilen hastaların toplam maliyetlerinin %39'unun, UF grubunun ise %18'inin hastaneye yeniden yatışlardan kaynaklandığı belirtilmiştir.³⁶ UF'un hastaneye yatış oranını azaltma üzerine olan olumlu etkisi uzun dönemde finansal olarak avantajlı olarak görülebilir. Ama yinede ADKY tedavisinde kı-

sa dönemde maliyetli bir yöntemdir.²² Buna ek olarak kanama riski, PT ve APTT izlemine gerek duyulması maliyetin daha da artmasına neden olur.³⁷

SONUÇ

İzole UF, konjesyonu çözmek için diğer tedavi seçeneklerin başarısız olduğu ADKY'li hastalarda etkin ve en az klasik tedavi seçenekleri kadar güvenilirliği olan bir tedavi yaklaşımıdır. Erken böbrek yetmezliği evresindeki kardiyorenal sendromlu hastalarda diüretiklerden üstündür. Güncel verilere göre, ADKY hastalarında UF kullanımının avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de, farklı Kardiyoloji topluluklarının bu tedaviye bakış açısı özeti de Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların UF'dan ne kadar yarar göreceği iyi saptanmalıdır. Maliyet analizi yapılmalıdır. Çok-merkezli, hasta sayısının fazla olduğu ve daha homojen (kalp yetersizliği sınıfı, etiyojisi, eşlik eden ek klinik sorunlar vb. bakımından) hasta gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

TABLO 1: Ultrafiltrasyon tedavisinin potansiyel avantaj ve dezavantajları.³⁸

UF tedavisinin potansiyel avantajları	UF tedavisinin potansiyel dezavantajları
Fazla sıvı hızlıca çekilir ve semptomlar hızlıca düzelir	Maliyetinin yüksek olması
Sodyum yükünün yüksek klirensi	Hemşireye ve konuda eğitilmiş personele ihtiyaç duyulması
İzotonik sıvı uzaklaştırılması	UF volümünün artışı ile hipotansiyon ve akut böbrek hasarı riski
Elektrolit anormallik riskinin düşük olması	Ekstrakorporeal dolaşıma sekonder allerjik reaksiyon
Böbrek yetmezliği riskinin azlığı	Kateter ilişkili komplikasyon (enfeksiyon ve tromboz)
Renin-angiotensin-aldosteron sisteminde aktivasyon ve katekolamin artışı gözlenmemesi	Sistemik antikoagülan kullanımına bağlı hemoraji
Proinflamatuvar sitokinlerin uzaklaştırılması	Hava embolisi
Hastanede kalış süresinin kısa olması	Hemoliz ve hiperkalemi
Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yeniden başvurunun azalması	Kanama pıhtılaşma faktör takibine gereksinim olması (aPTT vb.)

UF: Ultrafiltrasyon

TABLO 2: ADKY tedavisinde UF kullanımı için güncel veriler.

Kuruluş	Öneri
Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği ³⁹	Eğer böbrek yetmezliği şiddetli ise ve tedaviye dirençli ödem varsa, sıvı retansiyonun yeterli kontrolü için UF'ye ihtiyaç vardır. Klinik yararları anlamlıdır. Loop diüretiklere olan yanıtızlığa alternatifdir.
Kanada Kardiyovasküler Topluluğu ⁴⁰	Medikal tedaviye dirençli hastanede yatan ADKY hastalarında nefroloji uzmanının gözetiminde veya UF yapmayı tecrübe edinmiş kişiler eşliğinde yapılmalıdır.
Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ⁴¹	Kronik kalp yetersizliği hastalarında, UF; farmakolojik tedaviye dirençli olan olgularda pulmoner ödem ve sıvı yükünü çözebilir. Diğer tedavi stratejileri geçici rahatlama sağlıyor ya da etkisiz kalıyorsa UF düşünülebilir.

UF: Ultrafiltrasyon, ADKY: Akut dekompanse kalp yetersizliği.

KAYNAKLAR

- McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD; Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(1):60-9.
- Gheorghiane M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
- Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96(3-4):132-43.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.
- Allen LA, O'Connor CM. Management of acute decompensated heart failure. *CMAJ* 2007;176(6):797-805.
- Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007;153(6):1021-8.
- Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol* 2010;33(6):345-52.
- Breidhardt T, Socrates T, Noveanu M, Klima T, Heinisch C, Reichlin T, et al. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107(5):730-5.
- McCurtley JM, Hanlon SU, Wei SK, Wedam EF, Michalski M, Haigney MC. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1301-7.
- Soylu K, Şahin M, Dursun İ. [Neurohormonal activation in heart failure]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006;18(3):211-21.
- Dahle TG, Blake D, Ali SS, Olinger CC, Bunte MC, Boyle AJ. Large volume ultrafiltration for acute decompensated heart failure using standard peripheral intravenous catheters. *J Card Fail* 2006;12(5):349-52.
- Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhé P, Safran D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994;81(5):1181-9.
- Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;336(18):1303-9.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82(5):1724-9.
- Haas GJ, Pestrutto VM, Abraham WT. Ultrafiltration for volume control in decompensated heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4(4):519-34.
- Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 2008;117(7):975-83.
- Asaba H, Bergström J, Fürst P, Shaldon S, Wiklund S. Treatment of diuretic-resistant fluid retention with ultrafiltration. *Acta Med Scand* 1978;204(3):145-9.
- Judson WE, Hollander W, Hatcher JD, Halperin MH, Friedman IH. The cardiohemodynamic effects of venous congestion of the legs or of phlebotomy in patients with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1954;34(4):614-21.
- Marenzi G, Guazzi M, Lauri G, Perego GB, Sganzerla P, Agostoni P. [Body fluid withdrawal with isolated ultrafiltration effects persistent improvement of functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. Furosemide does not produce the same result]. *Cardiologia* 1994;39(11):763-72.
- Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):424-31.
- Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, Doria E, Barbier P, Muratori M, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993;70(2):135-40.
- Ojanen S, Virtanen V, Kööbi T, Mustonen J, Pasternack A. The effect of isolated ultrafiltration on Doppler-derived indices of left ventricular diastolic function. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3130-6.
- Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. 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(11):2043-6.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al.; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):675-83.
- Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiofalo M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAFILTRATION vs. Diuretics on clinical, biochemical and haemodynamic variables in patients with deCOMPENSATED heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13(3):337-46.
- Rogers HL, Marshall J, Bock J, Dowling TC, Feller E, Robinson S, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14(1):1-5.
- Liang KV, Hiniker AR, Williams AW, Karon BL, Greene EL, Redfield MM. Use of a novel ultrafiltration device as a treatment strategy for diuretic resistant, refractory heart failure: initial clinical experience in a single center. *J Card Fail* 2006;12(9):707-14.
- Bartone C, Saghir S, Menon SG, Brosmer J, Kereiakes DJ, Mazur W, et al. Comparison of ultrafiltration, nesiritide, and usual care in acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14(6):298-301.
- Dahle TG, Sobotka PA, Boyle AJ. A practical guide for ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2008;14(2):83-8.
- Mehta RH, Rogers JG, Hasselblad V, Tasissa G, Binanay C, Califf RM, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial Investigators Association of weight change with subsequent outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103(1):76-81.
- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al.; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294(13):1625-33.
- Libetta C, Sepe V, Zucchi M, Pisacco P, Cosmai L, Meloni F, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):2013-9.

33. Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. *J Card Fail* 2006;12(4):247-9.
34. Andrade JG, Stadnick E, Virani SA. The role of peripheral ultrafiltration in the management of acute decompensated heart failure. *Blood Purif* 2010;29(2):177-82.
35. VanSuch M, Naessens JM, Stroebel RJ, Huddleston JM, Williams AR. Effect of discharge instructions on readmission of hospitalised patients with heart failure: do all of the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations heart failure core measures reflect better care? *Qual Saf Health Care* 2006;15(6):414-7.
36. Bradley SM, Levy WC, Veenstra DL. Cost-consequences of ultrafiltration for acute heart failure: a decision model analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(6):566-73.
37. Shin JT, Dec GW. Ultrafiltration should not replace diuretics for the initial treatment of acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(5):505-11.
38. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(7):582-8.
39. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119(14):e391-479.
40. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23(1):21-45.
41. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-40.