



DIÜRETİK DİRENÇLİ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ULTRAFİLTRASYON TEDAVİSİ

● Tolga Yıldırım¹, ● Mehdi Zoghi², ● Serpil Müge Değer³, ● Berkay Ekici⁴, ● Yunus Erdem¹,
● Rüya Mutluay⁵, ● Ömer Kozan⁶, ● Oktay Ergene²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş Bölümü

Akut dekompanze kalp yetersizliğine (KY) bağlı en sık hastaneye yatış sebebi konjesyon ve en sık kullanılan ilaç grubu diüretikler olmaktadır. Hipervoleminin tedavisinde diüretiklerin mortalite üzerinde etkileri olmamakla birlikte semptomatik hastalarda sınıf I endikasyonla önerilmektedir (1,2). Ancak epidemiyolojik çalışmalar KY hastalarının yaklaşık %20-35'inde diüretik direncinin geliştiği ve kardiyorenal sendromda ise oranın %50'lere kadar varabildiği gösterilmiştir (3-5). Buna rağmen halihazırda Amerika ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyetlerinin diüretik direnci yönetimine ilişkin önerilerinin, sınıf veya kanıt düzeyi bulunmamaktadır.

Bu raporda, nefroloji ve kardiyoloji uzmanlarının güncel kanıtlar ve klinik araştırma verileri ışığında, kardiyorenal sendrom ve diüretik direnci olan hastalarda ultrafiltrasyon (UF) ve diyaliz tedavilerinin zamanlaması ve süresinin de yer aldığı tedavi yönetiminin yanı sıra hipervolemik ayaktan KY hastalarının takibi ile yeni teknolojiler ele alınmıştır.

Hipervolemi-konjesyonu Tanımı, Tipleri ve Değerlendirme Yöntemleri

Konjesyon, intra ve ekstrasvasküler alanlarda doluş basıncının artmasına bağlı sıvı birikmesi olarak tanımlamakla birlikte hipervolemi ile eş anlamlı değildir. Hipertansiyon, miyokart iskemisi, nörohormonal sistemin aktivasyonu gibi durumların etkisiyle artan venöz tonusla total kan hacmi artmaksızın hidrostatik basınç artışı söz konusudur. Hipervolemi ise böbreklerde aşırı su ve tuz tutulmasına yol açmaktadır (Tablo 1). Ancak çoğu zaman KY'de her iki durumun kombinasyonu söz konusudur. Biri daha ön planda ise ilaç ve değerlendirme tercihleri de o yönde olmalıdır (6).

Tablo 1. Konjesyon tipleri	
Doku konjesyonu	Intravasküler konjesyon
Mekanizma	
Hidrostatik basınç artışı	Hidrostatik basınç artışı, onkotik basınç azalması
Klinik bulgular	
Ödem, asit, plevral effüzyon	Dispne, ortopne
Dilate vena kava	3. kalp sesi
Artmış, juguler vena kava basıncı	Kerley B çizgileri
Tetkik	
Ekokardiyografi	Akciğer ultrasonografi
Öncelikli intravenöz tedavi	
Diüretik	Vazodilatatör ± diüretik



Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Konjesyon Fenotipleri

Düşük ejeksiyon fraksiyonu (HFrEF) ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş KY'nin (HFpEF) klinik fenotiplerinin farklılığı konjesyonun mekanizmaları açısından da farklılıklara yol açmaktadır. Pulmoner veya periferik ödemin patofizyolojisinde HFrEF'de stok volüm azalması, sol ventrikül end-diyastolik/basınç artışı yer alırken HFpEF'de kronik sol ventrikül doluş basıncı ön planda olmaktadır (7). Bu konudaki klinik araştırma sonuçlarına göre EF'ye göre konjesyondaki farklılıklar aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- Pulmoner konjesyon ve kardiyorenal etkileşim akut HFrEF'de daha belirgin (8),
- NT-proBNP, HFrEF hastalarında iki kat daha yüksek (8,9),
- Böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi HFrEF'de bir miktar daha fazla (9),
- İntravasküler konjesyona karşın diüretik tedavi HFrEF'de daha etkili (9),
- Rezidüe intravasküler konjesyon HFrEF'de üç aylık re-hospitalizasyon ve ölüm için bağımsız gösterge (9),
- Diüretik direnci HFpEF'de nispeten daha fazla ve nörohormonal aktivite daha az olmaktadır. Plazma renin aktivitesi, aldosteron ve norepinefrin düzeyleri diüretik direnci olan HFpEF hastalarında HFrEF'ye göre daha düşük olmakla birlikte mineralokortikoid aktivasyonun daha belirgin olduğu gösterilmiştir (10).

Kalp Yetersizliğinde Diüretik Tedavi

Dekompanse KY, hastaneye yatışın en sık nedenleri arasındadır. Nefes darlığı, karın şişliği, ödem oluşumu gibi vasküler konjesyondan ve düşük sistemik perfüzyondan kaynaklanan belirtilere yol açar. Hücre dışı sıvı hacminin genişlemesi, KY'nin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Artan hücre dışı sıvı, intrakardiyak dolum basınçlarının artmasına neden olur ve bu da KY'nin konjesyon olarak adlandırılan belirtilerinin (ödem, dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne) ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Konjesyonun patogenezinde hacim genişlemesinin merkezi rolünden dolayı, diüretik ajanlar KY tedavisinin temel taşları arasındadır. 2022 Amerikan kılavuzunda, sıvı tutulumu olan KY hastalarında konjesyonu gidermek, semptomları iyileştirmek ve klinik kötüleşmeyi önlemek için diüretikler sınıf 1, kanıt düzeyi B endikasyon ile önerilmektedir (11). Her ne kadar semptomatik faydaları tartışmasız olsa da diüretiklerin KY'ye bağlı mortaliteyi azalttığına dair veriler sınırlıdır. Buna ek olarak diüretik kullanımı birçok yan etkiye sebep olabilir ve yol açtığı nörohormonal aktivasyon etkinliklerini sınırlandırabilir. Özellikle akut dekompanzasyon ve diüretik direnci durumlarında bu ajanların en doğru olarak nasıl kullanılacağına ilişkin bir görüş birliği yoktur. Bu bölümde diüretiklerin etki mekanizmaları, endikasyonları, yan etkileri ve diüretik direnci durumu da dahil olmak üzere kullanım önerileri özetlenmektedir.

Diüretiklerin etkilerini anlamak için böbrek fizyolojisinin ve özellikle böbrek tübüllerindeki sodyum transportunun iyi bilinmesi gerekmektedir. Normal koşullarda sodyum glomerüllerden serbestçe filtre olmakta ve böbrek tübüllerinde filtre olan miktarın %99'u geri emilmekte sadece %1'den az bir kısmı idrarla atılmaktadır. Bu geri emilimin %60-70'lik kısmı proksimal tübülde, %20-30'luk kısmı Henle kulbunda, %5-8'lik kısmı distal tübülde ve %2-3'lük kısmı toplayıcı kanallardan gerçekleşmektedir. Yaygın olarak kullanılan diüretikler tübülün değişik bölgelerinde sodyum geri emilim miktarını azaltarak idrarla sodyum atılımını artıran (natriüretik) ilaçlardır. İdrar hacminin artması natriüretik etkiye ikincil su diüresi sayesinde olmaktadır. Buna karşın nispeten yeni bir diüretik olan akuaretikler ise direkt olarak su emilimini azaltarak idrar hacmini artırır (11).

Diüretik Grupları

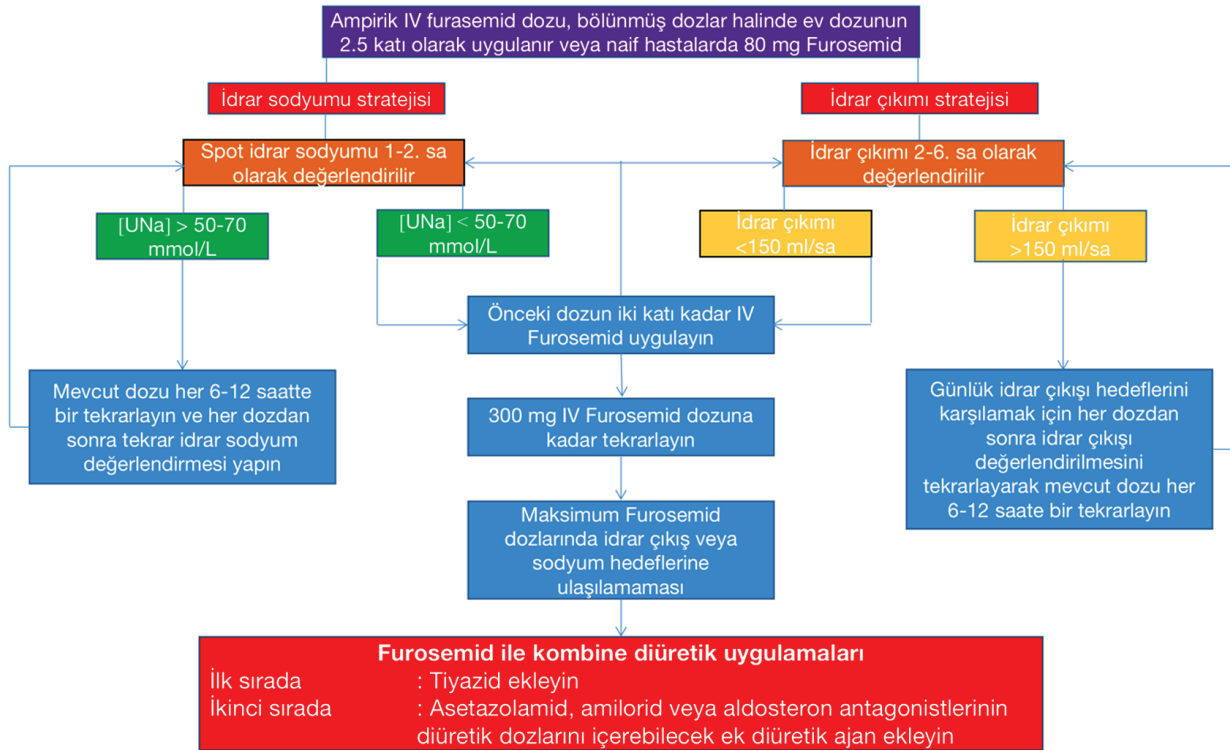
Diüretikler etki mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırılırlar:

1. Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid, torasemid, etakrinik asit)
2. Tiyazidler (hidroklorotiyazid, triklorometiyazid, bendroflumetiyazid, klorotiyazid)
3. Tiyazid benzeri ajanlar (klortalidon, indapamid, metolazon)
4. Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, eplerenon, triamteren, finerenon)
5. Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid, metazolamid)
6. Osmotik diüretikler (mannitol, üre, gliserol)
7. Akuaretikler (arjinin-vazopressin antagonistleri) (tolvaptan, konivaptan, satavaptan)



1. Kıvrım diüretikleri

Kıvrım diüretikleri; KY, nefrotik sendrom ve siroz gibi aşırı sıvı yüklenmesi durumlarının tedavisinde ilk tercih edilen ve en sık kullanılan diüretik grubudur. Henle kulpunun çıkan kalın kolunun apikal membranındaki Na-K-2Cl (NKCC2) pompasını inhibe ederek glomerülden filtre olmuş sodyum ve klorürün tübül lümeninden kana geri Emilimini azaltırlar. Sodyum ve klorürün geri Emiliminin engellenmesiyle interstisyumdaki tonisite azalır ve bunun sonucunda serbest su atılımı artar. NKCC2 pompasının bloke edilmesi, aynı zamanda potasyum, kalsiyum ve magnezyum iyonlarının da idrarla kaybını artırır. En yaygın kullanılan furosemidin ülkemizde 40 mg oral tablet ve 20 mg intravenöz formları bulunmaktadır. Torasemidin ülkemizde 5 mg ve 10 mg tablet formları mevcuttur. Ülkemizde bulunmayan diğer kıvrım diüretikleri ise bumetanid ve etakrinik asittir. Kıvrım diüretiklerinin biyoyararlanımları birbirinden farklıdır. Furosemidin ortalama biyoyararlanımı %50 iken; bumetanid ve torasemidin %80'e yakındır. Furosemidin yarı ömrü 1,5-2 saattir ancak böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu veya KY olanlarda 3 saate kadar çıkabilir. Bumetanidin yarı ömrü 1 saattir ve böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu veya KY olanlarda 1,5-2,5 saate yakın olabilir. Torasemidin 3-4 saat ile en uzun yarı ömre sahip olduğu bilinmektedir ve böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu veya KY olan hastalarda bu süre 6-8 saate kadar çıkabilmektedir. Her üç kıvrım diüretiği de tipik olarak benzer bir etki başlangıcına sahiptir ve bu süre oral uygulamada ortalama 30-60 dakika arasındadır. Torasemid en uzun etki süresini sağlar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu veya KY olan hastalarda daha da büyük diüretik etkiler sağlayabilir (12). Yan etkileri arasında hipotasemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hiperürisemi, ototoksisite ve alerjik reaksiyonlar yer alır. Kıvrım diüretiklerinden en sık kullanılanı furosemid olup furosemid tedavisinin titrasyon ve kombinasyonları ile ilgili algoritma Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Diüretik tedavi titrasyon algoritması

2. Tiyazidler (hidroklorotiyazid, triklorometiyazid, bendroflumetiyazid, klorotiyazid)

Bu gruptaki ilaçlar distal tübülde Na/Cl pompasını inhibe ederek sodyum ve klor geri Emilimini azaltırlar. Toplayıcı tübüllere sodyumdan zengin sıvı gelmesine sebep olduklarından, idrarla potasyum kaybını artırarak hipokalemi yapabilirler. Diüretik etkileri sınırlı olduğu için KY tedavisinde tek başlarına değil, kıvrım diüretiklerine ek olarak kullanılmaktadırlar. Hiponatremi, hipotasemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hiperürisemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, trombositopeni ve agranülositoz gibi yan etkileri vardır (13).



3. Tiyazid benzeri ajanlar (klortalidon, indapamid, metolazon)

Tiyazidler gibi distal tübülde Na/Cl pompasının inhibisyonuna ek olarak proksimal tübülde karbonik anhidrazı da inhibe ederler. KY tedavisinde kıvrım diüretikleri ile kombine olarak kullanılırlar. Tiyazidlerle gözlenen metabolik yan etkiler klortalidonla daha fazla, indapamid ise daha az görülür (13).

Kıvrım diüretiklerden farklı olarak hem tiyazidlerin hem de tiyazid benzeri ajanların etkinliğinin böbrek yetersizliği olan hastalarda azaldığı metolazonun ise düşük glomerül filtrasyon hızlarında (GFH) dahi etkinliğini koruduğu uzun süredir kabul edilmektedir (14). Buna karşın yakın zamanlı çalışmalar tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerin düşük glomerül filtrasyon durumunda da etkili olduğunu göstermiştir (15-17).

4. Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, eplerenon, triamteren, finerenon)

Bu gruptaki ilaçlar toplayıcı kanallardan sodyum geri emilimini inhibe ederler.

Sodyum geri emilimin çok az bir kısmı toplayıcı kanallardan gerçekleştiği için bu grup diüretikler tek başlarına zayıf diüretiklerdir. Furosemid tedavisine istenilen yanıt alınamayan hastalarda diüretik etkinliği artırmak için ya da furosemide bağlı gelişen hipokalemiye kullanılmaktadır.

Potasyum tutucu diüretiklerden amilorid ve triamteren sodyumun toplayıcı kanallardan geri emildiği epitelyal sodyum kanalını direkt olarak inhibe ederek sodyum geri emilimini azaltır. Aldosteron bu kanaldan sodyum emilimini artıran bir madde olup spironolakton ve eplerenon ise aldosteron reseptörünü bloke ederek indirekt olarak sodyum geri emilimini azaltıcı etki gösterir. Spironolakton, progesteronik ve antiandrojenik etkileri nedeniyle kadınlarda adet düzensizliği, göğüslerde hassasiyet, erkeklerde jinekomasti ve impotans gibi yan etkilere yol açarken eplerenonda ise bu hormonal yan etkiler gözlenmez. Amilorid, spironolakton, eplerenon, triamteren'in ortak yan etkisi hiperkalemidir.

Yeni bir aldosteron reseptör antagonisti olan finerenon ise spironolaktonun aksine steroidale değil non-steroidal bir reseptör antagonistidir. Hem hormonal yan etkileri hem de hiperkalemi sıklığı daha düşüktür. "Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes" ve "Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes" çalışmaları tip 2 diyabeti olan kronik böbrek hastalarında (KBH) finerenonun hem kardiyovasküler hem de renal sonuçları üzerinde faydalı olduğunu göstermiştir (18,19).

Amerikan kılavuzunda, minerelokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton ve eplerenon), New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf II-IV semptomatik düşük EF'li KY'li hastalarda GFH <30 mL/dak/1,73 m² ve serum potasyumu >5 mEq/L olmadıkça, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için hiperkalemi ve böbrek yetersizliği yakından monitörize edilmek şartı ile önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A). Serum potasyumu <5,5 mEq/L altındaki hastalarda bu grup, yaşamı tehdit edici hiperkalemi riski nedeni ile önerilmemektedir (sınıf III) (11).

5. Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid, metazolamid)

Bu gruptaki ilaçlar karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Fraksiyonel sodyum itirahını %2-4'e çıkarabilirler. Zayıf natriüretik ve diüretik etki göstermeleri nedeniyle uzun yıllardır hipervolemi tedavisinde değil glokom ve dağ hastalığı tedavisinde kullanılmıştır. Yakın zamanda yapılan "Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload" çalışmasında, akut dekompanse KY olan hastalarda, IV kıvrımlı diüretiklere ek olarak kullanılan IV asetazolamidin plaseboya göre advers olay oranında anlamlı bir fark olmaksızın önemli ölçüde daha başarılı dekonjesyon ve daha kısa hastanede kalış süresi sağladığı görülmüştür (20).

6. Osmotik diüretikler (mannitol, üre, sorbitol ve gliserol)

Bu ilaçlar, nefron boyunca herhangi bir iyon pompası üzerine spesifik etki etmeden, tübül içinde osmotik etki yaratarak su ve bazı diğer iyonları adeta sürükleyip vücuttan uzaklaştırırlar. Travmatik beyin hasarı ve beyin ödemi sonrası artan kafa içi basıncını düşürmek için tıbbi tedavinin temel dayanağıdır. Mannitol ile hiperozmolar tedavi, yüksek kafa içi basıncını bir saatten daha kısa bir sürede hızlı bir şekilde azaltır, ancak rebound mümkündür. Mannitol ayrıca akut böbrek hasarında diürezisi ve toksik metabolitlerin ve maddelerin atılımını da kolaylaştırır da hipervolemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadırlar (21).

7. Akuaretikler (arjinin-vazopressin antagonistleri) (tolvaptan, konivaptan, satavaptan)

Akuaretikler, böbrekteki vazopressin V₂ reseptörünü antagonize eden ve çözünmüş madde içermeyen suyun idrarla atılımını artıran daha yeni bir diüretik sınıfıdır. Vaptanlar olarak adlandırılan bu vazopressin reseptör antagonistleri değişen V₁-V₂ reseptör seçiciliğine



sahip bileşikleri içerir. Başlıca kullanımları hipervolemik hiponatremi (örn. kalp veya karaciğer yetmezliği) veya normovolemik hiponatremide (örn. uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı sendromu) tedavisidir. Bu ilaçlar önemli miktarda diürece yol açarlar ve konjesyonu azaltmak için aşırı hacim yükünün akut tedavisinde yardımcı olabilirler. Furosemid ve spironolakton kombinasyonu gibi bir standart tedaviye eklendiğinde volüm yükünü en aza indirmektedirler (22-24).

Diüretik Direnci

Diüretik direnci, uygulanan diüretik rejimine rağmen yetersiz natriürez oranı/miktarı olarak tanımlanabilir. Bu durum klinik pratikte hastada istenilen idrar çıkış miktarına ve kilo kaybına ulaşamama ile sonlanır. Genel olarak, düşük diüretik etkinliği gözlenen hastalar daha kötü sonuçlara sahiptir; kıvrım diüretiklerini yüksek dozda kullanmasına rağmen düşük diüretik etkinliği sergileyenler ise en kötü prognoza sahiptir.

Diüretik yanıtının idrar sodyum çıkışına göre ölçülmesi son zamanlarda ilgi görmüştür. Özellikle, diüretik direnci riski taşıyan hastanede yatan hastalarda diüretik stratejilerini inceleyen “Renal Optimization Strategies Evaluation-Acute Heart Failure” çalışmasının bir alt analizinde diüretik uygulanan hastaların %28’inde pozitif bir sodyum dengesinin olduğu ve bu durumun net negatif sıvı dengesine ulaşılsa bile 6 aylık mortalite artışıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptandı (25). Yirmi dört saatlik kümülatif sodyum çıkışının doğrudan ölçümü zor olabileceğinden, diüretik uygulamasını takiben spot idrar numunelerindeki idrar sodyum konsantrasyonlarının bu kapsamda faydalı olabileceği bildirilmektedir. Diüretik sonrası spot idrar sodyumunun <50 ila 70 mmol/L olması, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, KY’nin kötüleşmesi ve uzun vadeli olumsuz olaylar açısından daha yüksek risk ile ilişkilidir (26).

Diüretik direncini anlayabilmek için diüretiklerle ilgili birtakım noktaları hatırlatmak gerekir. Bunlardan ilki diüretiklerin etki süresidir. Diüretiklerin sağladığı natriüretik etki 24 saat sürmediği için diyetle aşırı sodyum alımı diüretik ilacın sağladığı natriüretik periyotlar arasında sodyum retansiyonuna ve sonuçta diüretik direncine sebep olur. Bu nedenle tedavide yeterli sodyum kısıtlaması yapılmaması diüretik direncine yol açar. Bir diğer önemli nokta ödem tedavisinde en sık kullanılan kıvrım diüretiklerinin herhangi bir dozunun etkili olabilmesi için eşik değeri geçmesi gerektiğidir. Eşik değerinin altında kalan diüretik dozu istenilen natriüretik ve diüretik etkiyi göstermez. Bu durumda ilacın aynı dozunun uygulama sıklığının artırılması (günde 2-3 defa vermek) ek bir fayda sağlamaz. Bu durumda yapılması gereken tek seferde uygulanan dozun iki katına çıkarılmasıdır. Öte yandan bu ilaçların sigmoid olan doz-yanıt eğrileri göz önünde bulundurulduğunda bir noktadan sonra dozun artırılması ek natriüretik-diüretik etki sağlamazken yan etki sıklığı (örn. ototoksitesite) artar. Bu nedenle yukarıda da bahsedildiği gibi diüretik uygulandıktan sonra spot idrar sodyumunda ve idrar volümünde tatminkar yanıt olan ama hipervolemisi çok ciddi olan hastalarda dozu daha da artırmak yerine etkin dozu günde 2-3 defa vermek daha iyi tedavi sağlayacaktır. Bu durum özellikle kısa yarı ömrü olan furosemid kullanımı için geçerlidir.

Diüretik etkisi 4 ayrı adım gerektirir:

1. Sindirim ve gastrointestinal emilim (oral alımda),
2. Böbreğe ulaşım,
3. Tübül lümenine salgı,
4. Taşıma proteinine bağlanma.

Bu adımlardan herhangi birinde olan bir bozukluk da diüretik direncine yol açabilir.

Bahsedildiği gibi kıvrım diüretikleri, gastrointestinal sistemden nispeten hızlı bir şekilde emilir, ancak moleküller arasında önemli farklılıklar vardır. Ayrıca hastalık süreçleri emilim oranlarını ve bazen de biyoyararlılığı değiştirebilir. Furosemidin emilimi, eliminasyon yarı ömründen daha yavaştır; bu durumda emilimi sınırlıdır ve ortalama net biyoyararlanımı %50’dir; ancak emilim oldukça değişkendir ve gıda alımından etkilenebilir. Bumetanid ve torasemid hızla emilir ve oral dozdan sonra 0,5 ile 2 saat içinde zirve konsantrasyonlarına ulaşır. Bu moleküllerin emilimi, furosemid ile karşılaştırıldığında daha fazladır (>%80). KY furosemid ve bumetanid emilimini yavaşlatabilse de torasemid emilimi bu durumda daha iyi korunur (27). Gastrointestinal ödem oral diüretiklerin etkisini azaltabileceğinden bu durumlarda intravenöz diüretik kullanımı daha etkili olabilir.

Kıvrım diüretikleri ve distal tübüle etkili diüretikler organik anyonlar olup dolaşımda albümine bağlı olarak bulunurlar ve etki ettikleri tübüllere esas olarak proksimal tübüldeki organik anyon sekresyonu sayesinde ulaşırlar. Hipoalbuminemi durumlarında diüretiklerin dağılım hacmi arttığı için ilacın böbreğe ulaşımı azalır ve diüretik direnci gelişebilir. Buna ek olarak endojen ve ekzojen birçok madde tübül sıvısına sekresyon için diüretiklerle yarışarak diüretik yanıtını azaltabilir. Bu maddeler arasında sık kullanıldıkları için non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) grubu ağrı kesiciler ve penisilin grubu antibiyotikler özellikle önemlidir (12).



KBH, KY hastalarında olumsuz sonuçların güçlü bir göstergesidir ve KBH durumunda böbreklerin konjesyona karşı kompanzasyon cevabı azalır (28). KY'de çok sayıda faktör GFH'yi bozabilir. Fonksiyonel olarak aktif glomerüllerin azalmasının yanı sıra, artan nörohumoral aktivasyon renal kan akımını azaltır. Artan santral venöz basınç, azalan renal kan akımı ve GFH'nin bozulmasıyla ilişkilidir. Ek olarak, karın içi basıncın artması, splanknik damar sisteminin kapasitesinin azalması, karın içi organların konjesyonu ve intravasküler yetersiz doluma neden olan agresif dekonjestif tedavi, GFH'nin daha da kötüleşmesine neden olur. Bununla beraber, uygun diüretik tedavinin böbrek fonksiyonlarını iyileştirebileceği de bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (28). KBH'de biriken üremik toksinler NSAID ve penisiline benzer şekilde diüretiklerin tübül lümenine sekresyonunu azaltır ve diüretik direncine yol açar. KBH'da ayrıca kıvrım diüretiklerinin doz-yanıt eğrisi sağa kayar ve maksimal etkiyi sağlayabilmek için daha yüksek dozlar gerekir. Bu mekanizmalar KBH'li hastalarda böbrek fonksiyonu normal hastalarla benzer diüretik etkiyi sağlamak için neden daha yüksek diüretik dozu gerektiğini açıklar (12).

Diüretik etkisini olumsuz etkileyen bir diğer durum da nefrotik sendromdur. Her ne kadar diüretikler plazmada albümine bağlı olarak taşınırlar da tübül lümeninde normal koşullarda albümin fazla miktarda bulunmaz ve tübül lümenine ulaştıklarında albüminden ayrılmış durumdadırlar. Nefrotik sendromlu hastalarda tübül lümenine fazla miktarda filtre edilmiş olan albümin diüretiği bağlayarak etkinliğini sınırlar ve diüretik direncine katkıda bulunur (12).

Bunlara ek olarak, nefronun bir bölümü boyunca NaCl yeniden emiliminin engellenmesi yoluyla NaCl atılımını artırma yönünde ortaya çıkan eğilim, NaCl tutulmasını destekleyen telafi edici (adaptif) süreçlerle dengelenir. Net natriürez bu ikisinin dengesinden kaynaklanır. Örneğin hipervolemi tedavisinde en sık kullanılan kıvrım diüretik ajanları ile Henle'nin çıkan kalın kolu boyunca NaCl yeniden emiliminin inhibe edilmesi distal kıvrımlı tübüle giren sıvıdaki luminal NaCl konsantrasyonunu büyük ölçüde artırır. Distal tübül ve toplayıcı kanallara ulaşan NaCl miktarındaki artış tübülün bu bölgelerinde NaCl geri emilimini normalin üzerine çıkararak aşırı NaCl kaybının önüne geçer. Bu mekanizmanın yokluğunda filtrelenmiş sodyumun $\geq 20\%$ 'sinin atılmasına ilişkin başlangıçtaki normal kıvrım diüretik etkisinin devam etmesi, sürekli bir kıvrım diüretik infüzyonunun böbrek fonksiyonu normal olan bir hastada ~ 280 g NaCl ve ~ 50 litre idrar kaybıyla sonuçlanmasına yol açardı. Bu mekanizmaya böbreğin frenleme fenomeni denir ve ölümcül olabilecek diürezi önler. Patolojik diüretik direncinin altında yatan mekanizmaların birçoğunun, bu potansiyel olarak yararlı frenleme etkileriyle aynı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte oldukça muhtemeldir. Diüretik direncinin yaygın nedenleri toplu olarak Tablo 2'de sunulmuştur (29).

Tablo 2. Diüretik direncinin olası sebepleri

Yanlış tanı (örneğin, venöz veya lenfatik ödem)
Önerilen sodyum ve/veya sıvı kısıtlamasına uyulmaması
İlacın böbreğe ulaşmaması
Uyumsuzluk
Yetersiz doz uygulanması
Zayıf emilim
Azalan diüretik sekresyonu
Üremik toksinler nedeniyle diüretiğin tübüler alımının bozulması
Böbrek kan akımının azalması
Azalmış fonksiyonel böbrek kitlesi
Böbreklerin ilaca yetersiz yanıtı
Düşük glomerüler filtrasyon hızı
Toplam hücre dışı sıvı hacminin artmasına rağmen etkili IV hacmin azalması
Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu
Nefron adaptasyonu
Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların kullanımı

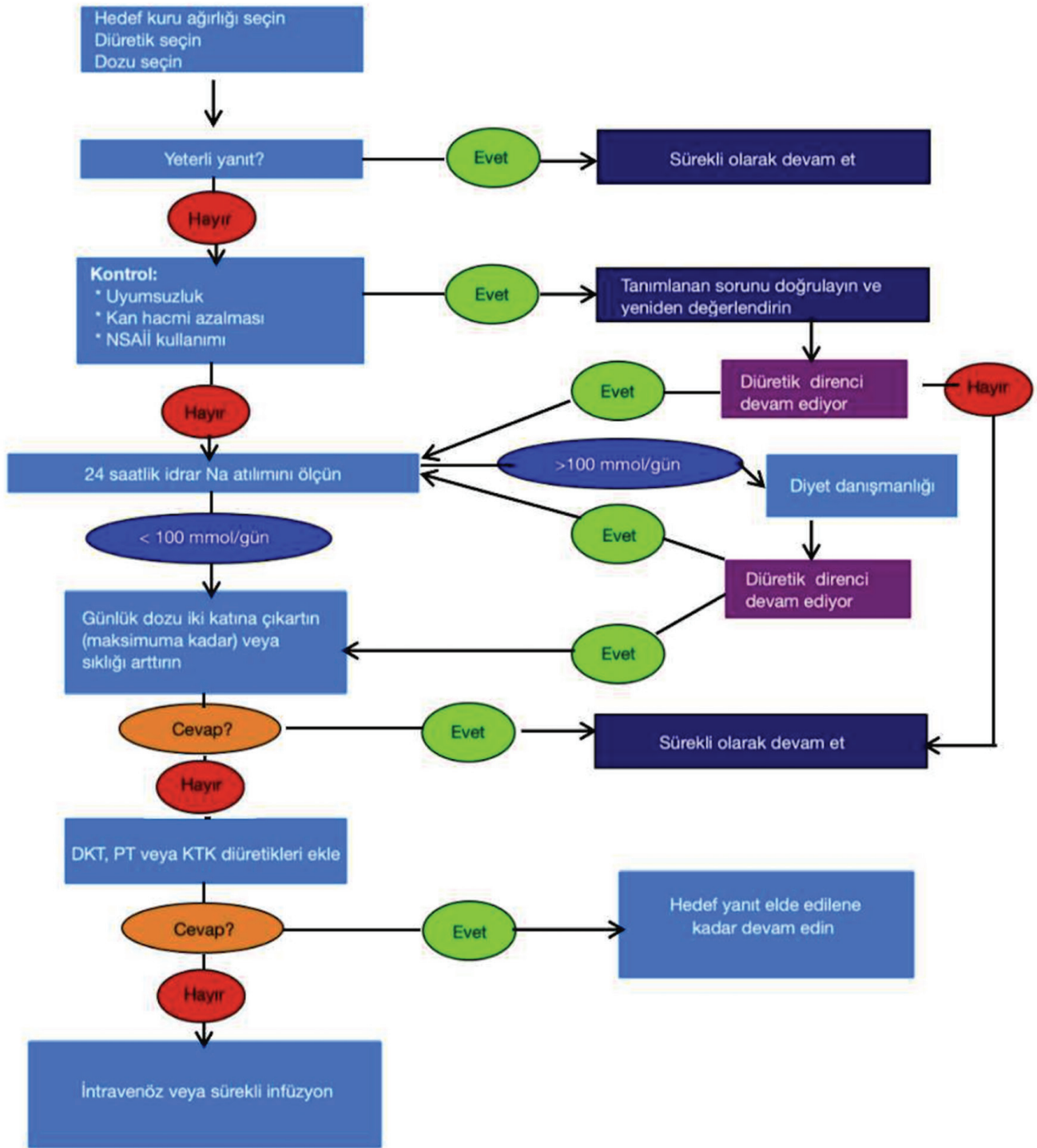


Diüretik Direncinin Tedavisi

Yüksek tuzlu diyet uygulayan övolemik gönüllülerde diüretik sonrası sodyum yeniden emiliminin, kıvrım diüretiğinin neden olduğu natriürezi tamamen telafi ettiği ve net bir sodyum kaybına yol açmadığını gösterilmiştir. Bu nedenle tuz kısıtlaması tedavide çok önemlidir.

Yüksek dozda kıvrım diüretik ajanlarla kombine hipertonic salinin, diüretik direnci olan akut dekompanze KY hastalarında tek başına yüksek dozda kıvrım diüretik ajanlara göre daha fazla natriürez ve idrar hacmi ürettiği rapor edilmiştir (30). Ancak bu çalışmalar geniş çapta tekrarlanmamıştır.

Vazodilatörler, dopamin ve milrinon ile tedavi, ciddi hemodinamik bozukluğu olmayan akut dekompanze KY hastalarında diürezi, kilo kaybını veya idrarda sodyum çıkışını artırmada başarısız olarak bildirilmektedir. Böbrek fonksiyonunu iyileştirmek amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokörlerinin geçici olarak kesilmesi, klinik olarak belirgin hipotansiyon olmadığında diüretik yanıtı kötüleştirebilmektedir. Randomize çalışmalar ve gözlemsel veriler, IV kıvrım diüretikleri ile birlikte kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokörlerinin, böbrek fonksiyonunu kötüleştirmeden artan natriüretik ve diüretik etkinliği ile ilişkili olduğunu bulmuştur (31). Sodyum bikarbonat ile hipokloremik metabolik alkalozun indüklenmesinin diüretik yanıtı önemli ölçüde azalttığı ve hipokloremik alkalozun hastanede yatan akut dekompanze KY hastalarında diüretik direnciyle ilişkili önemli bir faktör olabileceği uzun zamandır bilinmektedir (32). Birçok hastada diüretik direncinin üstesinden gelmenin temel stratejisi, 2 tip diüretiğin birleştirilmesidir (diüretik sinerjisi). Ödemli bozukluklarda kıvrım diüretikleri ilk tercih edilen ilaç olduğundan bu durum, başka bir tübüler segmenti hedef alan bir diüretiğin eklenmesi anlamına gelir. Özellikle karaciğer sirozu ve asiti olan hastalar için furosemid ve spironolaktonun spesifik kombinasyonu verilerle desteklenmektedir. Diğer ödemli hastalıklar için, diüretiklerin spesifik kombinasyonlarına ilişkin kanıtlar daha az belirgindir ve genellikle ikinci bir diüretik olarak bir tiazid diüretiği önerilir. Ödematöz bozukluklarda böbrek fonksiyonu sıklıkla azaldığından, diğer bir öneri de tiazid diüretiğinin GFH'ye göre titre edilmesidir. Kıvrım diüretikleriyle tedavi edilen şiddetli KBH hastalarında bile tiazid diüretiğinin eklenmesi oldukça etkili olabilir. Literatürde, günde 160-240 mg furosemid kullanan evre KBH'li hastalarda, tedaviye hidroklorotiazid eklenmesinin vücut ağırlığı, plazma hacmi ve kan basıncı değerlerinde belirgin azalma yaptığı bildirilmiştir (33). Yine bir başka çalışmada kıvrım diüretiği tedavisine klortalidonun eklendiği evre 3b-4 KBH'li hastalarda da benzer etkiler bildirilmiştir (34). Kombine diüretik kullanımında hipovolemi ve elektrolit bozukluklarının daha sık görülebileceği bilinmelidir. Şekil 2'de diüretik direncine kademeli yaklaşım özetlenmiştir.



Şekil 2. Diüretik direncini değerlendirmek ve yönetmek için adım adım yaklaşım

*Ödem kontrolü sağlandığında distal kıvrımlı tübül diüretığının dozunu veya sıklığını azaltmayı düşünün.

KTK: Kortikal toplayıcı kanal, NSAİİ: Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç, PT: Proksimal, DKT: Distal kıvrımlı tübül

*Brady ve Wilcox'dan uyarlanmıştır (35).

Güncel Amerikan kılavuzunda, KY ve konjestif semptomları olan hastalarda, elektrolit anormalliklerini en aza indirmek için, bir kıvrım diüretiği ile tedaviye bir tiazid (örn. metolazon) eklenmesi, orta veya yüksek dozdaki kıvrım diüretiklerine yanıt vermeyen hastalar için önerilmektedir (sınıf I kanıt düzeyi B) (11).

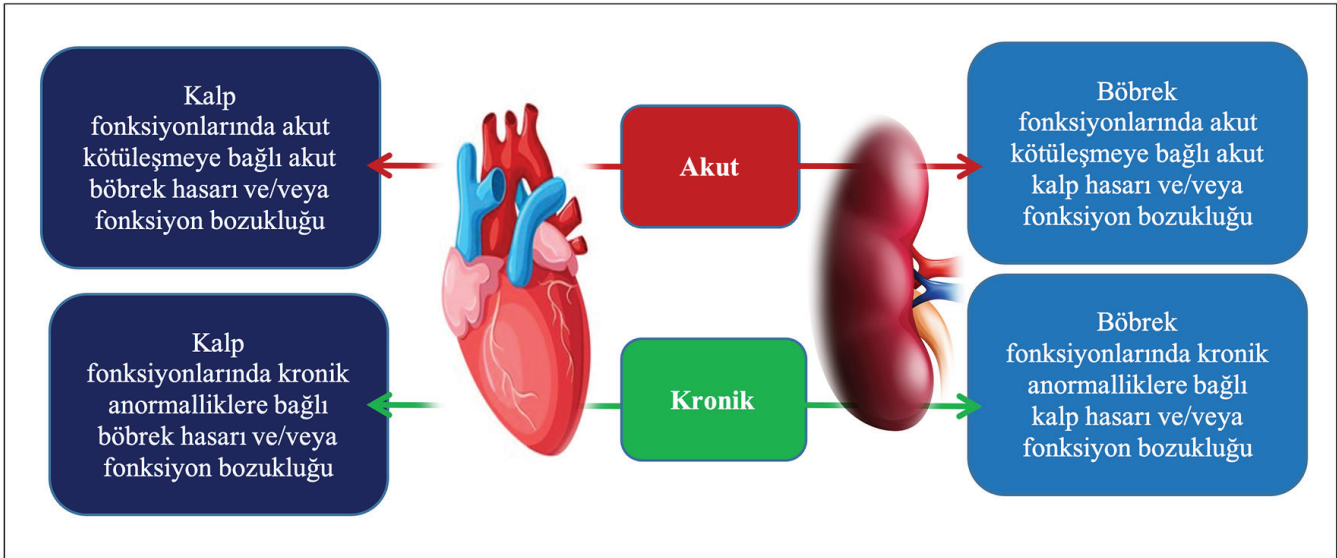


IV bolus diüretik tedavisine yanıtız hastalarda bir diğer yaklaşım kıvrım diüretiklerinin sürekli infüzyonudur. Her ne kadar Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (DOSE) çalışmasında infüzyon şeklinde uygulanan kıvrım diüretikleri bolus uygulanan kıvrım diüretiklerinden daha etkili bulunmamışsa da infüzyon öncesi bolus uygulamanın yapılmamış olması bu çalışmanın sonuçlarının olumsuz çıkmasının nedeni olabilir (36). Bu nedenle halen klinik pratikte infüzyon uygulaması sık olarak yapılmaktadır. Teorik olarak infüzyon şeklinde uygulama diüretiğın konsantrasyonunda dalgalanmaları ve neticede pozitif sodyum dengesini engellemektedir. Aynı zamanda tedavinin titre edilmesi mümkündür. Ayrıca diüretiğın pik konsantrasyonu daha düşük olacağı için yan etki potansiyeli de azalmaktadır.

Uygun diüretik rejimlerine yanıt alınamayan durumlarda ise UF önemli bir alternatiftir.

Kardiyorenal Sendrom

Kalp veya böbreklerde akut veya kronik problemler sonucunda, kalp veya böbreklerde ortaya çıkan akut veya kronik problemlerdir. Akut KY hastalarının, EF'den bağımsız olarak, yaklaşık üçte birinde GFH'de bir düşme söz konusudur (37). Kardiyorenal sendromun beş tipi vardır: Akut (tip 1, 3), kronik (tip 2, 4) ve sistemik (tip 5) (Şekil 3).



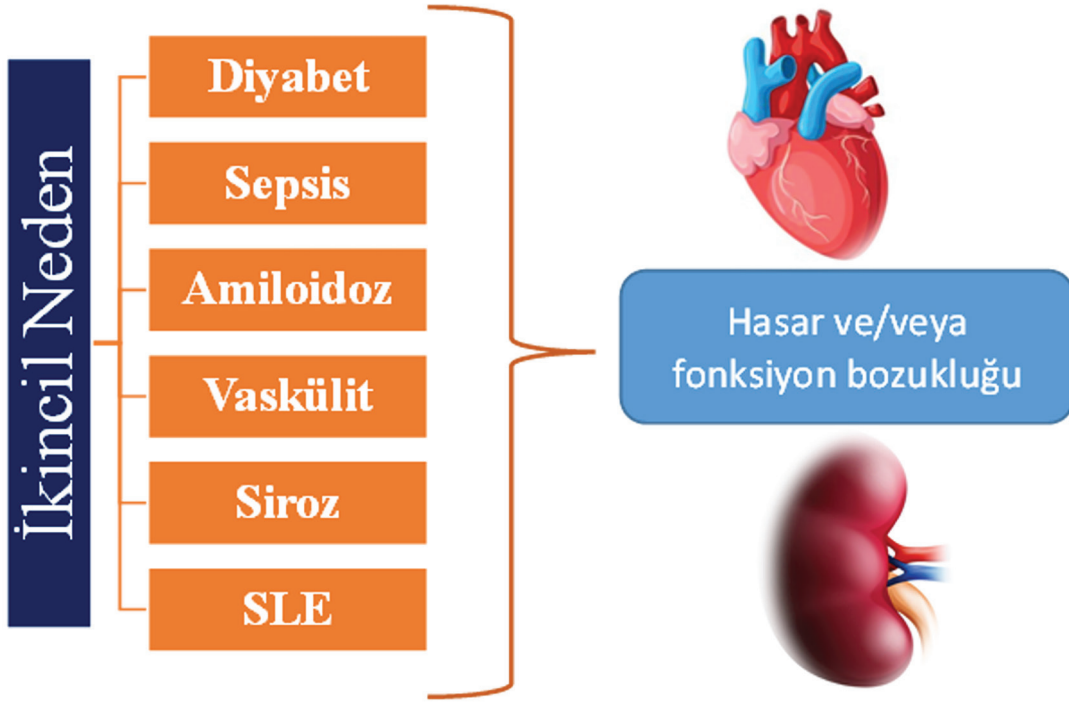
Şekil 3. Kardiyorenal sendrom tipleri

Tip 1 kardiyorenal sendromda kardiyak fonksiyonlarda akut bozulma, GFH'de azalmaya neden olur. KY nedeniyle hastaneye yatan hastaların yaklaşık %30-40'ında görülmektedir. Kardiyak debide azalma renal perfüzyonda azalmaya neden olur. Son çalışmalar artan santral venöz basıncın daha kritik rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (38). Kardiyak fonksiyonlardaki bozulmaya bağı olarak volüm yüklenmesi sonucu venöz basınç artmakta ve bu basınç efferent arteriollere yansıtmakta, bu da GFH'de net azalma ve renal hasara neden olmaktadır.

Tip 1 ve 2 kardiyorenal sendromda diğer bir fizyopatoloji intraabdominal basınç artması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonudur. Konjesyonun yaygın olduğu KY'de renal tübüler hasar ve sistemik enflamasyon söz konusudur (39,40). Bu patofizyoloji tip 1 kardiyorenal sendromda tedavi hedefini de oluşturur.

Tip 3 ve 4 kardiyorenal sendrom, renal fonksiyonlarda bozulma sonucu volüm yüklenmesi ve metabolik bozukluklar (asidemi gibi) sonucu anormal kardiyak fonksiyon ve renal hastalıklara eşlik eden nörohormonal değişikliklerden oluşur (41).

Tip 5 kardiyorenal sendrom sepsis, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, diyabet mellitus, dekompanze siroz, amiloidoz olgularında gelişir. Bu hastalıklar kalpte ve böbrekte bozukluklara neden olur (Şekil 4) (42).



Şekil 4. Nörohümorale Adaptasyon

Kardiyorenale Sendromda Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Hasta öyküsü ve fizik muayene bulguları akut ve kronik dekompanzasyonu ayırmakla birlikte renal veya kardiyak nedeni ayırmada da yardımcı olur. Örneğin, akut miyokardiyale iskemi kalp fonksiyonlarını ani bozar ve bundan böbrekler de etkilenir. Diğer yandan ishal, kusma gibi durumlar renal fonksiyonları bozar ve sıvı yüklenmesi ile kalbi etkiler (38). Fizik muayene kardiyorenale sendrom tiplerini ayırmaya yardımcı olmayabilir ancak volüm yüklenmesi bulguları saptanabilir:

- Juguler venöz basınçta artma,
- Yaygın ödem, plevral efüzyon, asit,
- Akciğerlerde krepitasyon duyulması,
- Kardiyak atımın azalmasına bağlı olarak hipotansiyon, yorgunluk, periferik nabızlarda zayıflık ve anormal kalp hızları (taşikardi, bradikardi vs.),
- Anemi bulguları (solukluk),
- Kardiyak fonksiyon bozulmasından önce oligüri ve anüri.

Kardiyorenale Sendromda Değerlendirme

Öykü ve fizik muayeneden sonra: tam kan sayımı, tam idrar analizi, BNP ve troponin değerlerine etiyojoloji tespiti için bakılmalıdır. GFH değerlendirilerek böbrek fonksiyonlarındaki bozulma derecesi hesaplanabilir. Muhtemel tip 5 kardiyorenale sendrom için idrar ve kan kültürü, lupus serolojisi (antinükleer antikor, çift sarmallı DNA), serum komplement düzeyi (C3-C4) ve prokalsitonin bakılması yardımcı olabilir. Ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve kardiyak monitörizasyon dekompanzasyonun nedenini bulmak için yardımcı olabilir. Böbrekler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

Kardiyorenale Sendromda Tedavi

Hiçbir tedavinin kardiyorenale sendromlu olgularda sonuç değiştirmediği gösterilmiş olmasına rağmen, tedavi genellikle altta yatan hastalığa ve sendromun komplikasyonlarını düzeltmeye yöneliktir. Kardiyorenale sendromlu hastaların çoğunda volüm yüklenmesi olduğu için primer hedef diüretik veya ultrafiltrasyonla sıvı uzaklaştırmaktır (38).



İnotroplar refrakter olgularda kardiyak fonksiyonları artırmak ve venöz konjesyonu azaltmak için kullanılabilir. Ancak kardiyorenal sendromda kullanımlarını destekleyen kesin kanıt ve sağkalım üzerinde yararı yoktur.

Tip 3, 4 kardiyorenal sendromda tedavi altında yatan böbrek hastalığını hedeflemelidir. Renal toksik ilaçlardan ve kontrast kullanımından kaçınılmalıdır.

Tip 5 kardiyorenal sendromda altında yatan hastalığın tedavisi hedef alınmalıdır.

Genel prognoz kötüdür ve kardiyak yetmezlik, solunum yetmezliği (invaziv ve non-invaziv ventilasyon ihtiyacı) ve renal yetmezliğin kötüleşmesi (geçici veya kalıcı diyaliz ihtiyacı) gelişebilir.

İzlemde ilaçlara ve diyeteye uyuma önem verilmeli, düzenli izlemleri KY kliniklerinde yapılarak ilaç dozları ayarlanmalı, hastalık tekrarına neden olan faktörler sürekli kontrol edilmelidir (39,40,43).

Kalp Yetersizliğinde Ultrafiltrasyon - Diyaliz Tedavileri Endikasyonları ve Zamanlaması

Akut dekompanse KY tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan kıvrım diüretikleri konjesyon semptomlarını ve hospitalizasyon sıklığını azaltsa da (44), mortaliteye olumlu katkısı gösterilememiştir (45). Ayrıca nörohumöral aktivasyona (renin anjiyotensin aldosteron ve sempatik sinir sisteminin uyarılması) bağlı direnç gelişimine, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, elektrolit anormalliklerine ve aritmilere yol açabilirler (46-49). Diüretik direncinin net olarak bir tanımı olmasa da bu ifade ile diüretik tedavisi uygun şekilde verilmesine rağmen istenilen dekonjesyonun sağlanamaması kastedilmektedir (28,50). Akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara uygulanan diüretik tedavisine rağmen hastaların yaklaşık yarısı hipervolemik olarak taburcu edilmekte ve sıklıkla bir süre sonra hastaneye tekrar yatış gerekmektedir (51).

UF, diüretiklerin bu kısıtlılıkları nedeniyle akut dekompanse KY tedavisinde gündeme gelen mekanik bir tedavi modalitesidir. Hastadan bir makine yardımıyla sıvı uzaklaştırılmasını sağlayan UF'nin akut dekompanse KY tedavisinde diüretiklere kıyasla bazı teorik avantajları vardır. Özellikle kullanıcı dostu küçük portable UF cihazlarının geliştirilmesi, düşük kan akımının ve periferik damarların kullanılabilir hale gelmesi UF uygulama sıklığını artırmıştır.

Ultrafiltrasyonla İlgili Genel Bilgiler

UF yarı geçirgen bir membran (hemofiltre) üzerine bir pompa sayesinde uygulanan basınç etkisiyle kandan hücre içermeyen plazma sıvısının ayrılması ve böylece su, elektrolit ve küçük solütlerin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Uzaklaştırılan sıvıya ultrafiltrat adı verilir. Solütlerin konsantrasyonları ultrafiltratta ve plazmada benzerdir, bir diğer deyişle izotonik bir sıvı uzaklaştırılma gerçekleşmiş olur. Bu nedenle solütlerin kan konsantrasyonunda bir değişiklik olmaz. İnvasküler hacimdeki ilerleyici azalma ve buna eşlik eden serum onkotik basıncındaki artış, sıvının interstisyel kompartmandan invasküler kompartmanı doldurmak için kaymasına yol açar. Bu nedenle, UF'de sıvının uzaklaştırılması invasküler alandan yapılmasına rağmen, sonuçta fazla sıvının ekstrasvasküler ve interstisyel kompartmanlardan uzaklaştırılması sağlanır. Damar içi sıvının uzaklaştırılma hızı damar dışı sıvının damar içi alana geçiş hızından daha fazla olursa hayati organların hemodinamikleri veya perfüzyonu üzerinde potansiyel olumsuz etkiye neden olabilir ve diüretiklerde görülene benzer şekilde nörohumöral aktivasyon olabilir. Bu dengenin devam ettiği durumlarda ise diüretiklere göre nörohumöral aktivasyon çok daha azdır (52).

Hemodiyaliz işlemi difüzyon prensibine dayalı bir yöntem olup hastanın kanı ile diyalizat adı verilen sıvı arasında solütlerin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru transferi söz konusudur. Hemodiyaliz işlemi sırasında ek olarak UF de yapılabilmesine rağmen, izole UF'de diyalizat kullanılmaz dolayısıyla difüzyon ile solüt klerensi olmaz. İzole UF işlemi standart hemodiyaliz makineleri ile yapılabileceği gibi sadece UF yapmak üzere geliştirilmiş cihazlar da vardır. Daha yeni teknolojiye sahip bu cihazlar, küçük boyutlu ve taşınabilir olup 40 mL/dakika kadar çok düşük kan akış hızı (geleneksel diyaliz makinelerindeki 300-450 mL/dakika ile karşılaştırıldığında) ve düşük ekstrakorporeal kan hacmi (<50 mL) ihtiyacı gibi avantajlara sahip, basitleştirilmiş kullanıcı dostu makinelerdir ve uygulanmaları için yoğun bakım yatışı zorunlu değildir (52). UF işlemi için geçmişte sıklıkla santral venöz kateterler kullanılsa da günümüzdeki UF cihazları periferik venlerin de kullanımına uygundur. Kanın vücut dışında pıhtılaşmasını önlemek için antikoagülasyona ihtiyaç duyulur. Antikoagülasyon için standart heparin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılabilir. UF tedavisi esnasında ortaya çıkabilecek volüm depleksiyonunu önlemek için online hematokrit izlemi yapılabilmektedir. Bu sistemde hematokritteki belli seviyede artış damar içi hacmin azaldığını işaret eder ve daha fazla UF yapılmaması için otomatik olarak UF'yi durdurmaktadır. Yapılması gereken UF miktarını belirlemek için kullanılacak bir diğer yöntem biyoelektrik empedans analizidir. Fakat bu yöntem yaygın olarak kullanılmamaktadır. BNP gibi biyobelirteçlerin UF miktarını belirleyebilmesi konusunda yeterli veri yoktur.



UF diüretiklerle karşılaştırıldığında hipotonik yerine izotonik sıvı uzaklaştırmayı sağladığı için daha fazla sodyum kaybına yol açarak hızlı dekonjesyon sağlar. Yapılacak UF miktarı ve hızı net olarak belirlenebilir ve 0-500 mL/saat aralığında ayarlanabilir. UF hızının <250 mL/saat olarak başlanması ve hastanın klinik durumuna göre sabit tutulması ya da azaltılması önerilir. Sağ ventrikül yetmezlikli veya korunmuş EF'li hastalarda daha düşük UF hızları (100 mL/saat gibi) daha uygun olabilir. UF intrakardiyak basınçlarda (sağ atrial ve pulmoner kama basıncı) azalma ve kardiyak atımda artış sağlar (53-55). Aynı zamanda renal venöz konjesyonda azalma olur, renal hemodinamik parametreler iyileşir, klinik semptomlarda azalma olur ve diüretik yanıtı daha iyi hale gelebilir (53,56). Bunlara ek olarak kalp hızı, kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte olumsuz etki yapmaz. Belirgin elektrolit bozukluklarına yol açmaz (57). Diüretiklerle ultrafiltrasyon arasındaki farklar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Diüretiklerle ultrafiltrasyon arasındaki farklar

Parametre	Diüretik	Ultrafiltrasyon
Uzaklaştırılan sıvı miktarı	Tahmin edilemez	Tahmin edilebilir
Uzaklaştırılan sıvı özelliği	Hipotonik	İzotonik
Uzaklaştırılan sodyum miktarı	Düşük	Yüksek
Elektrolit bozuklukları	Sık	Beklenmez
Damar giriş yolu	Periferik	Periferik ya da santral
Antikoagülasyon	Yok	Gerekli
Nörohümorale aktivasyon	Sık	Nadir
Personel ihtiyacı	Yok	Gerekli
Maliyet	Düşük	Yüksek

Mekanik sıvı uzaklaştırılma yönteminin seçimi ve reçetelendirilmesi, sıvının uzaklaştırılmasının aciliyetinin, hastanın klinik ihtiyaçlarının (sıvı \pm solüt uzaklaştırılması) ve sıvı uzaklaştırılmasına karşı hemodinamik toleransının dikkate alınmasını gerektirir (58). Tedavi reçetesi; uygulanacak yöntemi [izole UF veya renal replasman tedavisi (RRT), aralıklı veya sürekli, diüretikli veya diüretiksiz], hedef sıvı dengesini, RRT dozunu (eğer RRT gerekliyse) ve işlemin ne zaman durdurulacağı planını içermelidir (59). Hedef sıvı uzaklaştırma hızının, hastanın etkin dolaşım hacmine, ekstravasküler kompartmandan damar içi kompartmana geçiş hızına ve hemodinamik bozukluk riskine göre ayarlanması gerekir. Bazı durumlarda, özellikle aralıklı teknikler kullanıldığında ve yeterli böbrek fonksiyonu varlığında, ekstrakorporeal olarak sıvının uzaklaştırılmasına ek olarak diüretiklere de devam edilebilir. Bu yaklaşım, ekstrakorporeal tedavi uygulanmazken de devam eden diürez ve sıvı denge kontrolü sağlayabilir. Ultrafiltrasyon açısından uygulanacak yöntemlerin özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Ultrafiltrasyon yöntemleri (59)

Modalite	Kan akım hızı (mL/dak)	Sıvı uzaklaştırma hızı (mL/saat)	Avantaj	Dezavantaj
Yavaş sürekli izole UF	50-100	0-300	Yavaş sıvı uzaklaştırılması	İmmobilizasyon
Aralıklı izole UF	250-400	0-2000	Daha kısa süreli	Hemodinamik instabilite riski
Sürekli renal replasman tedavisi	50-100	0-300	Ek solüt klerensi Yavaş sıvı uzaklaştırılması	İmmobilizasyon
Aralıklı hemodiyaliz	250-400	0-2000	Ek solüt klerensi	Hemodinamik instabilite riski
Periton diyalizi	-	0-500	Vasküler yola ihtiyaç yok Ek solüt klerensi Antikoagülasyona ihtiyaç yok Hemodinamik bozukluk yapmaz	Periton kateter ihtiyacı

UF: Ultrafiltrasyon

Akut Dekompansé Kalp Yetersizliği Tedavisinde Diüretik ile Ultrafiltrasyonu Karşılaştıran Çalışmalar

Her ne kadar UF diüretik tedavisine göre teorik olarak avantajlı gözükse de klinik pratikteki etkisini ve olumsuzluklarını değerlendirmek için klinik çalışma verileri incelenmelidir.



Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma “Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure” (RAPID-CHF) olup bu çalışmada hipervolemi bulguları ile hospitalize edilmiş KY’si olan hastalar UF (n=20) ve standart bakım (n=20) gruplarına randomize edilmiştir (60). Primer sonlanım noktası 24 saat sonrasındaki kilo kaybı olarak belirlenmiştir. UF grubuna, takip eden doktorları tarafından seçilen hızda (500 mL/saate kadar) periferik venöz yol kullanılarak sekiz saatlik tek bir UF uygulanmıştır. Yine takip eden doktorun kararı olmadığı sürece UF sırasında diüretik tedavisine devam edilmiştir. UF ile uzaklaştırılan ortalama volüm 3213 mL olarak gerçekleşmiştir. Primer son nokta sırasında uzaklaştırılan hacim, UF grubunda daha çoktu (2838 mL’ye kıyasla 4650 mL, p=0,001) ve bu grupta kilo kaybı da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazlaydı (2,5 kg vs. 1,8 kg, p=0.24). Nefes darlığında ve KY semptomlarında düzelme de UF grubunda daha belirgindi. Gruplar arasında kalp hızı, kan basıncı, elektrolitler düzeyleri açısından fark saptanmadı ve akut böbrek hasarı dahil ciddi bir komplikasyon meydana gelmedi. Bu çalışma akut dekompanse KY’li hastalarda erken UF’nin iyi tolere edildiğini ve medikal tedaviye ek fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Tek merkezli, tek kollu EUPHORIA (Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance) çalışmasında serum kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL veya diüretik direnci (≥ 80 mg furosemid, >40 mg torsemid ya da >2 mg bumetamid kullanımı) ve aşırı sıvı yükü olan 20 akut dekompanse KY hastası incelenmiştir (61). Bu çalışmada hastalara 500 mL/saat sabit hızda UF uygulandı ve SKB ≤ 80 mmHg’ye düşerse UF hızı 200 mL/saate düşürüldü. İşlem akut dekompanse KY semptomları çözülene kadar sürdürüldü. Çalışma süresince kiloda anlamlı azalma gözlemlendi ve takip süresinin (90 gün) sonuna kadar düşük kaldı. Hastaların klinik durumlarında ve beyin natriüretik peptid (BNP) parametrelerinde de iyileşme görüldü. Çalışma agresif sıvı uzaklaştırmanın (UF ile yaklaşık 8500 mL) kötüleşen böbrek fonksiyonuna, elektrolit anormalliklerine veya hipotansiyona neden olmadığını da gösterdi. EUPHORIA çalışmasının ilginç yanı, UF’den önceki 3 ay içinde 9 hastanın hastaneye yatırılması gerekmişken, işlem sonrasında UF’yi takip eden aynı dönemde sadece 1 hastanın hastaneye yatırılmasının gerekmesidir. Bahsedilen iyileşme, diüretiğe ara vermenin (diüretik tatili) diüretiklere bağlı frenleme fenomenini engellemesi ile açıklanabilir.

“Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure” (UNLOAD) çalışması akut dekompanse KY tedavisinde UF’nin etkinliğini araştıran çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmaydı (62). Bu çalışmaya hipervolemi semptomlarıyla başvuran ve hospitalize edilen akut dekompanse KY’li 200 hasta alındı. UF koluna alınan hastalara randomizasyon sonrasındaki ilk 48 saat içinde diüretik ajanlar verilmedi. UF hızı ve işlem süresi hekim tarafından 500 mL/saate kadar olacak şekilde ayarlandı ve periferik venöz yol kullanıldı (ortalama uzaklaştırılan sıvı 241 mL/saate ve ortalama işlem süresi $12,3 \pm 12$ saattir). Kontrol kolundaki hastalar, belirli bir protokole göre kıvrım diüretikleriyle tedavi edildi ve uygulanan doz, hastaneye yatış öncesindeki dozun en az iki katıydı. Birincil son noktalar, randomizasyondan 48 saat sonrasındaki kilo kaybı ve nefes darlığı değerlendirmesiydi. Son nokta zamanında, UF grubundaki hastalarda daha fazla kilo kaybı ($5,0 \pm 3,1$ kg vs. $3,1 \pm 3,5$ kg; $p < 0,001$) ve net sıvı kaybı ($4,6$ L vs. $3,3$ L; $p < 0,001$) olmuştu. Dispne skorları gruplar arasında benzerdi. İndeks hospitalizasyon süresi her iki grupta benzerdi. UNLOAD sonuçları EUPHORIA sonuçlarını doğruladı ve 90 günlük takipte UF grubundaki hastaların yaklaşık %50 oranında daha az yeniden hastaneye yatış olduğu gözlemlendi. Bu durum taburculuk sonrasında övolemının idamesinde UF’nin diüretikten daha iyi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. UF kolunda diüretik grubuyla karşılaştırıldığında elektrolit dengesizliği, böbrek fonksiyonunda bozulma, hipotansiyon ya da kanama sıklığında artış saptanmadı.

Küçük, randomize bir çalışma olan “ultrafiltration vs. diuretics on clinical, bio-humoral, and haemodynamic variables in patients with decompensated heart failure”da (ULTRADISCO) 30 hipervolemik dekompanse KY hastası UF ve SC gruplarına ayrıldı ve hemodinamik değişkenlerin invaziv olmayan ölçümlerle saptanmasına olanak tanıyan bir cihaz olan PRAM29 kullanılarak izlendi (63). UF grubundaki hastalara sistolik kan basıncı düzeyine göre standardize edilmiş bir protokole göre (100-300 mL/saat) ve süresi hekimin takdirine bırakılmış şekilde santral kateter yoluyla UF tedavisi uygulandı. Çalışma sonunda 36. saatte UF ile tedavi edilen hastalarda kiloda ve semptomlarda daha fazla azalma, N-terminal proBNP ve aldosteron gibi parametrelerde daha büyük bir düşüş görüldü. UF işlemi sırasında arteriyel basınç parametreleri değişmeden kaldı ve diüretik infüzyonundan sonra önemli ölçüde azaldı; bu, UF tedavisiyle daha iyi hemodinamik stabilitenin olduğunu düşündürdü. Bir dizi kardiyak parametre de UF grubunda daha fazla iyileşme gösterdi (atım hacmi indeksi, kardiyak indeks, kardiyak output, sistemik vasküler direnç gibi).

Cardiorenal Rescue Study in Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF) çalışması bugüne kadar yapılan UF ile ilgili çalışmalar arasında güvenlik ve etkinlik açısından kafalarda en çok soru işareti oluşturan çalışmadır (64). Bu çalışmaya farmakoterapi ve UF kollarına eşit olarak dağıtılmış 188 hasta alınmıştır. Katılımcıların tümü KY nedeniyle hastaneye yatırılmış, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme (başvurudan önceki 12 hafta veya sonraki 10 gün içinde serum kreatininde $\geq 0,3$ mg/dL artış olarak) ve hipervolemi belirtileri olan hastalardı. UF tedavisi sırasında diüretik uygulanmadı. UF grubundaki hastalara 200 mL/saat sabit hızda UF, farmakoterapi koluna atanan hastalara, günlük 3-5 L idrar üretimini sağlayacak şekilde ayarlanan dozlarda diüretikler uygulandı. Esasında diüretik



kolunda tiyazidleri, inotrop ve vazodilatörleri de içerecek şekilde basamaklı bir tedavi rejimi uygulanmıştı. Randomizasyondan sonraki 96. saatteki serum kreatinin değişimi ve kilo kaybı birincil son noktalardı. UF grubunda serum kreatinin düzeylerinde daha fazla bir artış gözlenirken kilo kaybında anlamlı fark yoktu. Ayrıca, 60 günlük takipte UF hastalarının daha büyük bir yüzdesinde böbrek yetmezliği, kanama ya da santral venöz kateter ilişkili sorunlar gibi ciddi yan etkiler görüldü. CARRESS-HF çalışmasının olumsuz sonuçlarının altında çalışma dizaynındaki birtakım yanlışlıkların olduğu ifade edilmektedir. UF kolundaki hastaların bir kısmına hiç UF yapılmaması ya da UF'nin çalışma protokolü dışında doktor kararı ile bırakıldığı çok sayıda hasta olması ve standart bir hızda UF yapılması nedeniyle hastaların bir kısmının hipervolemik kalırken bir kısmında aşırı UF yapılması eleştirilen noktalar arasındadır. Nitekim bu çalışmanın yakın zaman önce yayınlanan per-protokol analizi çalışma boyunca UF kolunda kalan hastaların anlamlı olarak daha fazla sıvı ve kilo kaybettiklerini göstermiştir. Bununla beraber böbrek fonksiyonları bu analizde de UF grubunda daha kötü saptanmıştır (65).

CARRESS-HF çalışmasının sonuçları araştırmacıları UF hızının ayarlanabileceği başka bir çalışma yapmaya teşvik etmiştir. "Continuous ultrafiltration for congestive heart failure" (CUORE) çalışması, 56 hastanın standart tedavi ve UF olmak üzere iki kola randomize edildiği küçük, tek merkezli bir çalışmaydı (66). Çalışmaya 18 yaşının üstünde, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf III veya IV, sol ventrikül EF (LVEF) \leq 40 olan ve son iki ay içerisinde \geq 4 kg kilo alımı olan hastalar alındı. Katılımcılar bir yıl boyunca takip edildi ve KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış birincil son noktaydı. Kontrol grubuna kılavuz tavsiyelerine göre kıvrım diüretikleri verilirken UF grubuna >2 L kümülatif sıvı uzaklaştırılacak şekilde 1 ya da 2 defa UF santral venöz yol kullanılarak uygulandı ve UF'nin başlangıçtaki kilo artışının %75'ini geçmemesi planlandı. Bu çalışmada UF kolundaki hastalarda da diüretik uygulama sürdürüldü. UF'nin süresi ve UF hızı tedaviyi yapan hekimin takdirine bırakılmıştı. Yapılan UF hızı 168 ile 465 mL/dk arasında değişmişti. Ortalama tedavi süresi 19 ± 10 saatti. Çalışma sonunda periferik ve pulmoner ödem ile NYHA fonksiyonel sınıflandırması evresi her iki grupta da benzer şekilde iyileşti. Furosemid dozları, hastanede kalış süresi ve mutlak vücut ağırlığındaki azalma farklılık göstermedi. Altı aylık takipte UF grubunda ortalama vücut ağırlığı, böbrek fonksiyonu ve furosemid dozu taburculuk değerlerine göre değişmemişken, kontrol grubunda ise bu parametrelerde kötüleşme saptandı. BNP seviyeleri de UF grubunda azalmış, ancak kontrol grubunda değişmemişti. UF grubunda 4, kontrol grubunda ise 30 hastaneye yatış gözlemlendi. CUORE çalışmasının sonuçları UNLOAD çalışmasının sonuçları ile tutarlı saptanmış ve UF'nin uzun süreli olumlu etkisinin en az 6 aya kadar sürebileceğini göstermiştir. Her iki grupta uzaklaştırılan sıvı miktarı aynı olsa da UF grubunda daha iyi sonuçların elde edilmesi uzaklaştırılan sıvının kalitesinin önemli olabileceğini göstermektedir.

CUORE çalışmasının umut verici sonuçları, araştırmacıları diüretik ve UF dozlarının değiştirilebildiği daha büyük, randomize kontrollü çalışmalar yapmaya teşvik etti. "Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalisation for heart failure" (AVOID-HF), bu konuda yapılmış en yeni randomize çok merkezli çalışmadır (67). Bu çalışma özellikle CARRESS-HF çalışmasının olumsuz sonuçlarının diğer çalışmalarla çelişmesi nedeniyle CARRESS-HF çalışmasındaki iyi kurgulanmış medikal tedaviye benzer kol ile erken ayarlanabilir UF kolunun karşılaştırılmasının planlandığı bir çalışmaydı. Çalışma, hastaneye yatırılan 810 KY hastasını randomize etmek üzere tasarlandı ve sponsor tarafından 224 hastayla planlanandan erken sonlandırıldı. Yüz altmış beş hasta, takibin sonuna kadar gözlemlendi. Çalışmaya hipervolemi semptomlarıyla başvuran akut dekompanse KY hastaları dahil edildi. Hastalar taburculuktan sonraki 30, 60 ve 90. günlerde değerlendirildi. Farmakolojik koldaki kıvrım diüretiği dozları ve UF kolundaki UF hızları, araştırmacılar tarafından önceden belirlenmiş bir protokole göre uygulanmış ve UF grubuna eş zamanlı diüretik verilmemiştir. UF grubunda ortalama 70 saat UF yapılmıştı ve gerçekleşen ortalama UF hızı 138 (50-300) mL/saatti. Çalışmanın birincil sonlanım noktası KY ilişkili bir olaya (KY nedenli re-hospitalizasyon, plansız ziyaret ya da intravenöz kıvrım diüretikleri veya UF ile acil tedavi gereksinimi) kadar geçen zamandı. Yetmiş ikinci saatte kilo kaybı, hastanede yatış sırasında toplam kilo kaybı, konjesyonun ortadan kalkması için geçen süre ve taburculuk sırasında konjesyondan kurtulan hastaların yüzdesi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Taburculuktan sonraki 30 gün içinde, UF grubundaki hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı şekilde risk altındaki gün başına daha az KY ve kardiyovasküler olaylar nedeniyle yeniden hastaneye yatış gözlemlendi. Benzer şekilde KY ve kardiyovasküler olaylar nedeniyle yatış süreleri de daha kısaydı. Tedaviden 90 gün sonra, UF grubunun %25'i ve farmakoterapi grubunun %35'i bir KY ilişkili olay yaşamıştı. Ancak UF grubunda KY olaylarında gözlenen %37'lik risk azalması istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. UF grubu ayrıca daha büyük bir net sıvı kaybı gösterdi. Gruplar arasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından fark yoktu. AVOID-HF çalışmasının bulguları UNLOAD sonuçlarıyla tutarlı sonuçlar ortaya koymuş ve böbrek fonksiyonları bozulmadan önce uygulanan erken UF'nin dekonjesyon üzerinde faydalı, uzun süreli bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Her iki grup arasında 90. gün mortalite farkı yokken yan etkiler UF grubunda daha fazlaydı.

Hu ve ark. (68) tarafından yürütülen başka bir çalışmaya 100 akut dekompanse KY'li hasta dahil edildi ve hastalar erken UF (n=40) veya torsemid artı tolvaptan (n=60) grubu olmak üzere iki gruba randomize edildiler. UF hızı ve süresi hastaları takip eden hekimler



tarafından ayarlandı. Başlangıçtaki UF hızı 200-300 mL/saate ayarlandı ve daha sonra azaltıldı. Tedavi başlangıcından sonraki 4. günde UF sonlandırıldı ve UF hastalarına farmakoterapi grubuna uygulanan ortalama dozda tolvaptan ile torsemid uygulandı. Üçüncü günde UF hastalarında daha fazla kilo kaybı ve idrar artışı görüldü. Sekiz gün sonra UF alan hastalarda kilo kaybı ve idrar çıkışında artış, BNP seviyelerinde, NYHA skorlarında, juguler venöz nabız skorlarında ve alt vena kava çaplarında azalma görüldü. Bir ve 3 aylık takiplerde tekrar başvurularda ve mortalitede herhangi bir farklılık gözlenmedi; ancak üç aylık tekrar yatış oranı UF grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü.

UF'nin etkinliği ve güvenliğini inceleyen iki meta analiz dikkat çekmektedir. Bunların ilkinde toplamda 771 hastanın alındığı 7 makale değerlendirilmiş ve UF'nin daha fazla kilo kaybı ve sıvı uzaklaştırma sağladığı, ayrıca KY ilişkili hospitalizasyonu azalttığı sonucuna varılmıştır. Böbrek fonksiyonları ya da mortalite açısından fark gözlenmemiştir (69). Toplam 8 çalışma ve 801 hasta üzerinden yapılan bir diğer metaanaliz de benzer sonuçları teyit etmiştir (70). Buna karşın her iki metaanalizde de yan etkiler değerlendirilmemiştir.

Akut Dekompanse KY Tedavisinde UF'ye Alınacak Hastaların Seçimi (Endikasyon)

Her ne kadar UF diüretiklerle karşılaştırıldığında daha tahmin edilebilir, ayarlanabilir ve etkin sıvı uzaklaştırması sağlasa da UF tedavisinin potansiyel yan etkileri ve yüksek maliyeti nedeniyle KY tedavisinde seçilmiş hastalara uygulanması gerekmektedir. UF'den fayda görecektir hastaların nasıl belirleneceği net değildir. UF konusunda yapılan çalışmalar genellikle az sayıda hastanın alındığı, tek merkezli çalışmalardır. Bu çalışmaların bazılarında UF sabit hızda uygulanmış, bazılarında bir protokole göre önceden belirlenmiş şekilde yapılmış bazılarında ise takip eden hekimin ayarlamasına izin verilmiştir. Planlanan UF seans sayıları her çalışmada farklıdır. Kimi çalışmalarda UF alan hastalara eş zamanlı diüretik de verilmiş, kimilerinde ise sadece UF yapılmıştır. Dolayısıyla çalışmalar arasında önemli miktarda heterojenite vardır. Bu kısıtlılıklara ek olarak çalışma sonuçlarında başta mortalite olmak üzere sert klinik son noktalarda tutarlı bir fayda ortaya konulamadığından dolayı UF tedavisinin basamaklı olarak uygulanan diüretik rejimine yanıtız olan hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak düşünülmesi daha mantıklı gözükmektedir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekse de hipotetik olarak diüretik sonrası idrar sodyumunun <100 mEq/L olduğu durumlarda UF düşünülebileceği yönünde görüşler vardır (71).

Akut Dekompanse KY Tedavisinde UF ile ilgili Kılavuz Önerileri

Güncel kılavuzlar akut dekompanse KY tedavisinde UF'nin diüretik yanıtız olan hastalarda uygulanabileceğini ifade etmektedirler. Buna karşın bu noktada kılavuzlarda diüretik yanıtızlığının ne olduğu ve tam olarak ne zaman UF tedavisine geçilmesi gerektiği net olarak belirtilmemektedir (2,11).

"Acute Disease Quality Initiative", KY hastalarında mekanik sıvı uzaklaştırma işlemini şu hastalarda önermektedir (59):

- Hipervolemik hastada diüretik yanıtızlığı,
- Diüretik tedavisine devam etmenin uygun olmadığı ciddi diüretik yan etkileri,
- Ciddi böbrek yetmezliği gibi diüretik yanıtızlık ihtimalinin yüksek olduğu durumlar,
- Hipervolemiye eşlik eden hem sıvı hem de solüt uzaklaştırma ihtiyacının olduğu ileri derece böbrek yetmezliği.

Amerikan kılavuzları UF'nin aşırı sıvı yükü olan hastalarda semptomları hafiflettiğinin düşünülebileceğini belirtirken (kanıt düzeyi B) (11), Avrupa kılavuzları daha çok böbrek yetmezliği yönüne odaklanmakta ve UF'nin konjesyon ve ABH hastalarında devreye sokulabileceğini önermektedir (kanıt düzeyi C) (2).

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Tedavisinde Ultrafiltrasyonun Komplikasyonları ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

UF'nin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi net değildir. Bazı çalışmalarda kardiyak fonksiyonların düzelmesi ve renal konjesyonun azalması ile böbrek fonksiyonlarında düzelme rapor edilmiştir. Bu durum klinik pratikte de nadir olmayarak gözlenmektedir. Buna karşın UF'nin en önemli teorik yan etkilerinden birisinin akut böbrek hasarı olduğu bilinmektedir. UF işlemi ciddi hemodinamik değişikliklere ve buna bağlı renal hipoperfüzyon kaynaklı böbrek fonksiyon testlerinde bozulmaya sebep olabilir. Klinik pratikte ve gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda bu hasta grubunda gelecekte diyaliz ihtiyacının olabileceği dikkat çekmektedir (72,73). UNLOAD çalışmasında hem diüretik grubunda hem de UF grubunda benzer miktarda olmak üzere renal fonksiyonlarda bozulma gözlenmiştir (62). CARESS-HF çalışması diüretik grubuna göre UF grubunda serum kreatinin değerinde daha fazla yükselme saptanması nedeniyle erken sonlandırılmıştır ve bu çalışmada UF grubunda UF'yi bırakan hastaların %16'sında neden böbrek fonksiyonlarındaki bozulmadır (64). Çalışmalarda UF'nin serum kreatinin üzerindeki etkileri açısından tutarsızlıklar gözlenmesi çalışmalardaki UF protokollerinin farklılıkları ile açıklanabilir. Tüm hastalar için aynı UF hızının kullanıldığı CARESS-HF çalışmasında UF hasta grubunda serum



kreatinin düzeyinde daha fazla bir artış olmuşken (64), parametrelerin doktor tarafından ayarlandığı veya protokole dayalı olduğu UNLOAD, ULTRADISCO, CUORE ve AVOID-HF çalışmalarında, UF hastalarında serum kreatinin düzeyi diüretik grubuna göre farklı değildi (62,63,66,67). Üstelik ilginç bir şekilde, UNLOAD, CUORE ve AVOID-HF çalışmalarında uygulanan ortalama UF hızları, CARRESS-HF çalışmasına göre daha yüksek olmasına rağmen CARRESS-HF çalışmasının böbrek fonksiyonları açısından en endişe verici sonuçları ortaya koyması protokolün hastaya göre ayarlanmasının önemini göstermektedir.

UF hızının başlangıçta yüksek tutulup daha sonrasında azaltılması da interstisyel alandan plazmaya sıvının geçiş hızının daha iyi olmasını temin ederek hipovolemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma riskinin azalmasını sağlayabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar akut dekompanse KY'de diüretik tedavi esnasında serum kreatinin düzeyinde ortaya çıkan geçici yüksekliğin tübüler hasar belirteçlerinde yükselme ile ilişkili olmadığı, yani yapısal bir hasar değil fonksiyonel bir durum olduğu ve uzun dönem prognoza olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir (74,75). Hatta DOSE çalışması sonucuna göre diüretik tedavisi sonrasında serum kreatinin değerindeki yükseklik daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (36).

UF tedavisi ile ortaya çıkabilecek diğer sorunlar kateter enfeksiyonu, kan devresinde pıhtılaşma ve buna bağlı kan kaybı, antikoagülasyon kullanımına bağlı kanama, hava embolisi, yoğun sıvı çekilmesine bağlı hipotansiyon ve vazopressor ihtiyacı gelişimidir (72,76). UF hızının düşük olması filtrede pıhtılaşma riskinde artışla ilişkilidir (77,78).

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Tedavisinde UF'nin Ekonomik Boyutu

Diüretik bazlı standart KY tedavisine göre UF uygulanması hem cihazların ve sarf malzemelerinin maliyeti hem de yoğun personel ihtiyacı nedeniyle daha pahalı bir yöntemdir. UF tedavisi ile elde edilebilecek potansiyel olumlu sonuçların özellikle hospitalizasyon sıklığının azalmasının uzun dönemde bir ekonomik fayda sağlayıp sağlamayacağı diğer bir deyişle maliyet etkin olup olmadığı şu aşamada bilinmemektedir. Bu konuda ülkemizden yapılmış yol gösterecek bir çalışma olmayıp dünya genelinde yapılan az sayıda çalışma çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmaların bir kısmında UF tedavisinin maliyet-etkin olmadığı bulunurken diğer bazı çalışmalarda ise yapılan UF'nin indeks hospitalizasyon esnasında yüksek maliyeti olsa da uzun dönem takipte maliyet etkin bulunmuştur (79,80).

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Tedavisinde Ultrafiltrasyon Yapılan Hastanın İzlemi

Hipervoleminin değerlendirilmesinde optimal bir metodun halen olmaması UF'ye alınan hastaların takibinde de zorluklar yaratmaktadır. Örneğin CARRESS-HF çalışmasında hastaların %90'ı çalışma sonunda hala hipervolemikti (64). Tam tersine volüm durumunun tam olarak değerlendirilememesi nedeniyle fazla UF yapılması da akut böbrek hasarı riskini artırmaktadır. Ultrasonografi ve spesifik biyobelirteçlerin yaygın kullanıma girmesi UF'nin uygun zamanda sonlandırılabilmesi için de yararlı olacaktır (81,82).

UF yapılan hastalarda bir yandan da diüretik tedavisine devam edilip edilmeyeceği tartışmalı bir konudur. Diüretiklerin olumsuz nörohümöral etkilerinin engellenmesi için sıklıkla diüretiklere ara verilse de CUORE çalışmasında farklı bir protokol uygulanmış ve diüretiklere devam edilmiştir. UF ve diüretik beraber uygulanan hastalarda standart tedaviye göre KY'ye bağlı hospitalizasyon riski azalmıştır (66). Buna karşın bu konuda net bir öneri yapabilmek için izole UF, UF ve diüretik kombinasyonu ve izole diüretik gruplarının üçünün birden karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği Tedavisinde Ultrafiltrasyonun Kontrendikasyonları

UF'nin kontrendike olduğu durumlar sınırlıdır. Standart hemodiyaliz makineleri ile kısa sürede yapılmaya çalışılan UF seansları hipotansiyona yol açabileceği için hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda kontrendike olabilir. Buna karşılık düşük kan akımlarının yeterli olabileceği yeni makinelerle yapılan izole UF'ler bu hasta grubunda daha iyi tolere edilebilir. Bunun yanı sıra akut miyokard enfarküsü geçirmekte olan hastalarda UF esnasında dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kanama diyatezi nedeniyle antikoagülasyon uygulanamayacak hastalarda da UF mümkün olmayabilir. İleri derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da izole UF yapmak yerine diyalizle beraber UF yapmak daha uygun olacaktır (83,84).

Kronik Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sık Hospitalizasyonu Azaltmak için Elektif Koşullarda Devamlı Ultrafiltrasyon ya da Hemodiyaliz Başlanması

Sık hastaneye yatış gereken KY'li hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltmak için elektif koşullarda UF başlanması düşünülebilir. Bu hasta grubunda geri ödeme noktasında sorunlar olabilir. Ayrıca böbrek fonksiyonları bozuk olan ve diüretik direnci olan ama klasik hemodiyaliz endikasyonu gelişmemiş hastalarda hemodiyaliz tedavisinin standart endikasyonlar beklenmeden başlanması fayda olabilir. Bu duruma özellikle diyabetik hastalarda ihtiyaç duyulabilir (83,84).



Kalp Yetersizlikli Kronik Diyaliz Hastasının Takibi

Kronik hemodiyaliz hastalarında KY sıklığı yaklaşık %40 civarındadır. Bu hastaların takibi KY'si olmayan diyaliz hastalarına göre birtakım farklılıklar göstermektedir. KY'de kılavuza dayalı tedaviler KBH'de daha az oranda uygulanmaktadır. Özellikle diyaliz tedavisi altındaki hastalarda KY'nin temel ilaçlarının güvenliliği ile ilgili soru işaretleri vardır. Yapılan çalışmalarda renin-angiotensin-aldosteron blokörlerinin potasyum düzeyi takibi ile diyaliz hastalarına verilebileceği gösterilmiştir (83,84). Fosinopril ve ramipril dışındaki ACEi'leri diyalizle temizlendiği için diyaliz sonrası vermek uygun olacaktır. Buna karşın sakubitril-valsartan kombinasyonu spesifik olarak diyaliz hastalarında çalışmadığından mevcut koşullarda önermek mümkün değildir. Spironolakton uzun zamandır ileri evre KBH'de kontrendike olarak düşünülürken, Spin-D çalışması 12,5 mg ya da 25 mg dozlarında spironolaktonun diyaliz hastalarında hiperkalemi ya da hipotansiyon açısından plasebodan farklı olmadığını, doz 50 mg olarak uygulandığında ise hiperkalemi ve hipotansiyon riskinin arttığını ortaya koymuştur (85). Hemodiyaliz hastalarında sert kardiyovasküler son notalar üzerinde spironolaktonun etkinlik ve güvenliğini ortaya koyması planlanan iki çalışma olan ACHIEVE (NCT03020303) ve ALCHEMIST (NCT01848639) çalışmalarının sonuçları açıklandığı zaman bu konudaki soru işaretleri netleşecektir. Diyalizle temizlenmeyen karvedilolün KY hastalarındaki olumlu verileri ve güvenlikleri diyaliz popülasyonundaki KY hastalarında da gösterilmiştir (86). SGLT-2 inhibitörlerinin diyaliz hastalarında kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir ve hastaların almakta oldukları SGLT-2 inhibitörlerinin diyalize başlandığında kesilmesi önerilmektedir (87).

KY'li diyaliz hastalarında ilaç tedavisinin yanı sıra diyet uyumu da çok önemlidir. Tuz ve su alımını kısıtlamanın önemi mutlaka vurgulanmalı ve hastalar bu yönden sıkı takip edilmelidirler. Hastaların iki diyaliz seansı arasındaki kilo alımları (interdiyalitik kilo alımı) bu açıdan önemli fikir vermektedir.

KY'li diyaliz hastalarının takibindeki en önemli noktalardan birisi sıvı durumunun değerlendirilmesidir. Hastaların hedef kuru ağırlıkları (diyaliz çıkış kiloları) fizik muayene (periferal ödem, ral, juguler venöz basınç, S3...), kan basıncı, hipervolemi semptomları, telekardiyografileri göz önünde bulundurularak ayarlanmaya çalışılır. Hipervolemisi olan hastalarda hedef kuru ağırlık azaltılır. Bu azaltmayı tolere edemeyen ve idrarı olan hastalarda furosemid tedaviye eklenebilir. Bir diğer alternatif ise diyaliz süresini ve sıklığının artırarak birim zamanda yapılan UF hızını azaltmak olabilir fakat bu yöntem hem lojistik açıdan hem de hasta uyumu açısından her zaman mümkün olmaz.

Bu hastaların böbrek nakline uygun olup olmadıkları bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tek başına HFrEF her zaman böbrek nakline kontrendike olarak değerlendirilmemelidir zira böbrek nakli sonrası iyi çalışan bir böbrek sayesinde ortadan kalkan üremik ortam kardiyak fonksiyonları da iyileştirebilir (87).

Periton Diyalizi

Dirençli KY hastalarında periton diyalizi (PD) aracılı ultrafiltrasyon; renal rezidüel fonksiyonu koruması, ılımlı ve devamlı ultrafiltrasyon sağlaması, hemodinamik stabilite ve orta büyüklükteki moleküllerin klerensinin daha iyi sağlanabilmesi ve normonatreminin devam ettirilmesi için uygun bir seçenek gibi görünmektedir. Ayrıca daha fizyolojik solüsyonların kullanıma girmesi ile görece olarak hemodiyalize göre daha az kronik enflamasyona neden olması gibi çeşitli avantajları ile özellikle idame tedavide yüz güldürücü bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (88).

Periton Diyalizinin Mekanizması

Renal replasman tedavi yöntemlerinden biri olarak bilinen PD'de asıl görev yapan periton zarı, değişkenlik göstermekle birlikte 1-2 m² olup, farklı büyüklükte porlar içermektedir. Teknik olarak, ozmotik aktif diyaliz solüsyonlarının periton kavitesine infüzyonu ve belli sürelerde bekletilmesi sonrası periton membranı aracılığı ile su ve sodyum ile birlikte solütlerin difüzyonu ve son olarak diyalizat sıvısının drenajı ile vücuttan uzaklaştırılması yöntemi olarak uygulanmaktadır (89). Periton zarında bulunan 20-40 nm çapındaki büyük porlar başta albumin olmak üzere büyük moleküllere, 4-6 nm çapındaki orta büyüklükteki porlar; kreatinin ve elektrolitlere, <1 nm çaptaki ultra küçük porlar ise suya geçirgen olup UF'nin %40'ından sorumludur. Periton kapillerlerinde bulunan su kanalları (aquaporin-1), lipid membranlar arasında su geçişine izin veren porları içeren kanallardır (90). PD'de kullanılan glukoz içerikli diyaliz solüsyonları ozmotik gradiyenti sağlama özelliğine sahiptir. Glukoz, peritonda bulunan endotelial hücreler üzerindeki AQ1 kanalları aracılı UF'yi sağlayan önemli bir ozmotik ajandır. UF'nin yanı sıra, KY'de artan ve progresyonunda etki gösteren molekül ağırlığı 500-300.000 dalton arasında olan çeşitli sitokinler, humoral faktörler, nitrik oksit, tümör nekroz faktör, interlökin-1'in uzaklaştırılması PD ile sağlanabilmektedir. Periton membranındaki kapillerlerde 50-100 cc/dk kan akımı sayesinde difüzyon, UF ve absorpsiyon mekanizmaları ile kan ve diyalizat arasında transport gerçekleşmektedir (91). Dirençli KY'de konjesyondan sorumlu olan sıvı ve sodyumun uygun biçimde uzaklaştırılması, glukoz içerikli diyaliz solüsyonlarının konsantrasyonu ve dolum sürelerine bağlı olup,



periton zarının uzun süre glukoz son ürünlerine maruz kalması enflamasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle, glukoz içerikli solüsyonların yanı sıra bir glukoz polimeri (oligosakkarit) olan ikodekstrin solüsyonları PD tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (91). Periton zarındaki transkapiller UF glukoz içerikli diyaliz solüsyonlarının periton kavitesine ilk dolumu esnasında daha yüksek hızlı olup solüsyonların karın içi bekletme süresi uzatıldığında UF'nin net negatif balansa dönebileceği akılda tutulmalıdır. PD'de kullanılacak çevrim zamanlaması net UF sağlayacak kadar kısa ancak yeterli sodyum atılımını sağlayacak kadar da uzun olmalıdır. Kullanılan glukoz içerikli diyaliz solüsyonları sıvı filtrasyonunda ozmotik gücü kullanırken, ikodekstrin onkotik gücü kullanır. Bu nedenle, UF hızı görece olarak daha düşük olmakla birlikte, uzun sürede daha fazla UF yapması glukoz içerikli diyaliz solüsyonları ile karşılaştırıldığında daha uzun çevrim sürelerinde daha etkin olacağı anlamına gelmektedir.

Diüretik dirençli KY'de hasta grubunda, PD'nin ultrafiltrasyon etkisinin yanı sıra, efektif solüt klerensi sağlanması, diüretik direncini kırmaya faydası olabilecek renin-anjiyotensin aks antagonistlerinin kullanımına izin vermesi ve halen kullanmakta olan hastalarda da dozun arttırılabilmesine kolaylık sağlaması gibi avantajları da vardır (92,93). Yüksek doz diüretik ya da ekstrakorporal UF tedavileri ile intravasküler volüm azalmasına bağlı oluşan sempatik sinir sistemi ve/veya renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonuna, PD'de sık rastlanmamakta olup renal rezidüel fonksiyon hemodiyalize oranla daha uzun süre korunabilmektedir (94). Özellikle sağ KY hasta grubunda daha sıklıkla rastlanan asit tablosu, PD'de sağlanan direkt peritoneal drenaj nedeniyle karın içi basıncı azaltarak; gelişmiş olan renal fonksiyon bozukluğun da düzelmesini sağlayabilmektedir (95).

Periton Diyalizinde Hasta Seçimi

Her hasta özelinde klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek, PD reçetesi sadece UF ya da hem diyaliz hem de UF birlikte yapılacak şekilde oluşturulmalıdır. Reçetede amaç UF ise hücre dışı sıvının ana belirteci olan sodyum filtrasyonuna yönelik yazılması gerekir. Sodyum ile beraber sıvı filtrasyonu tekli nokturnal çevrimler ile sağlanabilir (96). Kardiyorenal sendromun progresyonu halinde kademeli olarak çevrim sayısı artırılarak yüksek glukoz içerikli solüsyonların tedaviye eklenmesi ile su ve solüt klerensi arttırılabilir. Her ne kadar karşılaştırmalı çalışmalar uzun dönemde fark göstermemiş olsa da sürekli ayaktan PD'nin, aletli PD'yle karşılaştırıldığında sodyum klerensini daha fazla sağladığı belirtilmektedir (97). KY olgularında glukoz konsantrasyonu yüksek hipertonic diyaliz solüsyonları ile sık aralıklarla kısa çevrimler daha etkin serbest su klerensi sağlamaktadır. Yapılmış bazı yayınlarda, onkotik basıncı yüksek ikodekstrin diyaliz solüsyonu kullanılarak günde tek ya da bimodal çevrim (8 saatlik) PD tekniğinin; daha fazla UF ile kan basıncı, ödem, pro-brain natriüretik peptid ve sol ventrikül kitle indeksinde etkin azalma sağladığı gösterilmiştir (98,99).

PD kateterinin minimal invaziv bir yöntemle perkütan olarak yerleştirilmesi PD'nin kolay erişilebilir bir yöntem olduğunu düşündürse de morbid obezite, aktif enflamatuvar barsak hastalıkları, intraabdominal yapışıklıklara neden olan majör abdominal cerrahi öyküsü ve cerrahi olarak düzeltilemeyecek abdominal hernisi olan hasta gruplarında bu yöntem uygulanmamaktadır. PD, kendisi ve/veya ailesi evde tedaviyi uygulayabilecek hastalara önerilir. Hastanın PD'de kullanılacak malzemeleri evde saklayabilecek bir alanı ve işlemi yaptığı sırada uygun bir ortamı olması gereklidir. Diüretik dirençli KY hastalarında PD tedavisinin kontrendike olduğu hasta grubu Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Periton diyaliz tedavisinin kontrendikasyonları

Farmakolojik tedaviye yanıt veren hastalar
Aktif enflamatuvar barsak hastalığı (crohn hastalığı, ülseratif kolit)
Morbid obezite
Düzeltilemeyen abdominal herniasyon ya da fistüller
Geçirilmiş majör abdominal cerrahi sonrası düzeltilemeyen intraabdominal adezyonlar
PD'nin evde kendisi ya da yakını tarafından yapılamaması (mental ya da yeterli görme ya da el becerisi sorunları)
PD'de gerekli malzemelerin saklanması için ve PD'nin uygulanması için hastanın uygun bir ortama sahip olmaması
PD: Periton diyalizi

PD kateterleri, mini laparotomi, perkütan girişim ya da laparoskopik yöntem ile yerleştirilebilmektedir (100). Etkin PD yapılabilmesi için yerleştirilen kateter ucu pelviste bulunmalıdır. Kateterde bulunan iki adet keçenin biri periton üstünde diğeri cilt altında bulunmakta ve fibrozisi uyararak enfeksiyona karşı bariyer oluşturmaktadır. Teknik olarak PD'ye başlamadan önce kateter yerleştirildikten sonra yara yeri iyileşmesi için 2 hafta beklenmesi önerilmektedir.

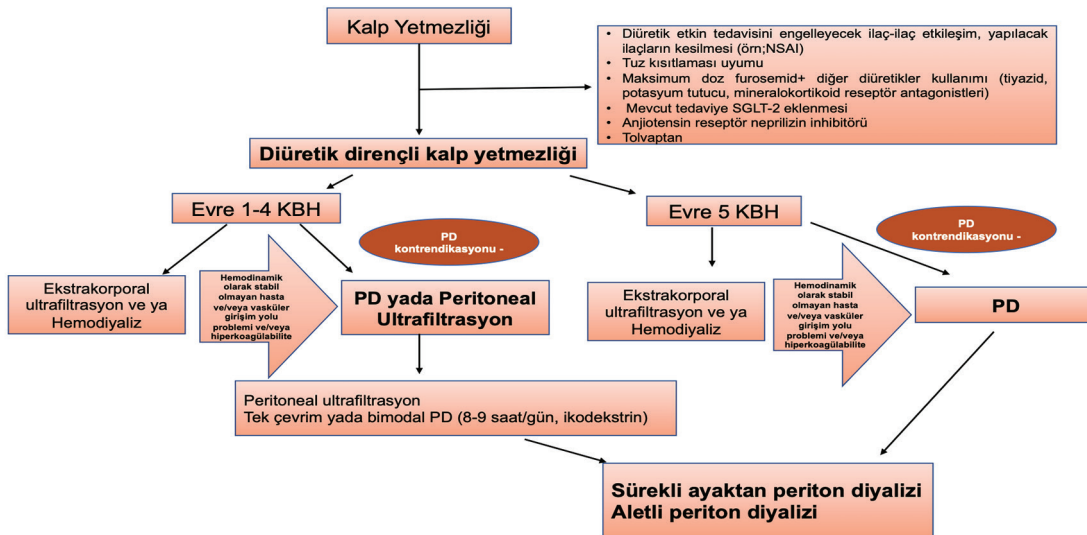
Kullanılan diyaliz solüsyonları glukoz veya ikodekstrin içeriğinin yanı sıra plazma ile eş oranda sodyum, farklı oranlarda kalsiyum, magnezyum ya da laktat içermektedir. Standartta en düşük glukoz oranına sahip 1,36 g/dL glukoz içeren 2000 cc'lik bir diyaliz solüsyonu ile 1 saatlik bir değişim süresinde saatte 150 cc UF sağlanabilir. İçerikteki glukoz konsantrasyonu arttıkça UF oranı artar, örneğin 3,86



g/dL glukoz solüsyonu ile ortalama 300-400 cc UF sağlanabilmektedir. Hastaların peritoneal geçirgenlik testlerine göre kullanılacak solüsyona karar verilmelidir.

Özellikle dirençli KY olgularında sık rastlanan gergin asiti olan olgularda, kateter kenarından sıvı kaçağı problem oluşturabilmektedir. Bu olgularda hasta hemodinamisini bozmayacak şekilde günlük 1 litre asit drenajı sağlanıp, %1,5 dekstroz içeren diyaliz solüsyonunun 500 cc periton boşluğuna doldurulması ve tekrar 1,5 litre boşaltımı ile günlük olarak asit rezolüsyonu sağlanana kadar devamı önerilmektedir. Bir başka yöntem kateter takıldığı anda 5-6 litre kadar asit drenajı sağlandıktan sonra periton boşluğuna 2000 cc %1,5 dekstroz diyaliz solüsyonu doldurularak 90 dakikalık çevrimler şeklinde boşaltım şeklindedir.

Evre 1-4 KBH olup, NYHA'ya göre fonksiyonel sınıfı III-IV KY olan, intravenöz diüretik ihtiyacı gerektiren, son 1 yılda üçten fazla dekompanze KY ile yatışı olan ve maksimum doz tedaviye rağmen dekompanze KY atakları olan, kalp kapak replasmanı, mekanik destek cihazı, koroner revaskülarizasyon ya da kardiyak tranplantasyon gibi kalıcı tedaviler başlanması için değerlendirme sürecinde olan ya da bu tedavilerin uygun bulunmadığı konservatif olarak takip edilen hasta grubunda, PD kateteri takılmasına kontrendike herhangi bir durum söz konusu değilse idame tedavide UF yöntemi olarak PD yapılması uygun olabilir. Evre 5 KBH eşlik eden hasta grubunda ise standart PD/HD seçenekleri klinisyen kararına göre başlanabilir. Peritoneal UF/periton diyaliz tedavisi öneri şeması Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Diüretik dirençli kalp yetersizliğinde PD/peritoneal ultrafiltrasyon şeması
KBH: Kronik böbrek hastalığı, PD: Periton diyalizi

Periton Diyalizinin Diüretik Tedavi ile Karşılaştırmalı Çalışmaları

PD'nin KY hastalarında tedavi yöntemi olarak kullanımı 1960'lı yıllara dayanmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların hemen hepsinde hasta sayısının az olması, kardiyorenal sendrom tanımlaması yapılmaması ve kullanılan PD tekniklerinin birbirinden farklı olması nedeniyle sonuçların genelleştirilmesi mümkün olamamaktadır. Tüm bu koşullar ve çalışmaların kanıt değerinin düşük olmasına rağmen bu raporda çalışmalar sunulmuştur. On altı diüretik dirençli KY hastasında PD sonuçları ilk defa 1968 yılında sunulmuş olup 12 hastada ortalama 6 kilo kaybı ile ödem kontrolü sağlandığı rapor edilmiştir (101). Tormey ve ark. (102) 1996 yılında 3 hastalık dirençli KY olgu sunumunda 18 ± 10 ay kullanımı sonucu PD tedavisinin hastaneye yatış sıklığında azalma ve hastaların klinik olarak NYHA sınıflamasına göre efor kapasitelerinde evre IV den evre II'ye gerileme gösterilmiştir. KY'ye (%49,2 evre 3 NYHA, %50,8 evre 4 NYHA) eşlik eden KBH (ortalama kreatinin düzeyi 3,7 mg/dL) olan 118 hastaya PD başlanan 1 yıllık prospektif izleme takip çalışmasında, 3., 6. ve 12. aylarda yaşam süresi oranları %77, %71 ve %55 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada, dirençli KY nedeniyle renin-anjiyotensin-aldosteron inhibitörü ve/veya loop diüretik ve/veya tiyazid grubu diüretik ve/veya beta bloker ve/veya aldosterone antagonisti alıyor olmasına rağmen hipervolemisi olan olgular; hasta grubu olarak tanımlanmış ve hastalara nokturnal PD programı uygulanmıştır (103). Mehrotra ve Kathuria (104) tarafından yazılan bir derlemede, KY'de PD içeren 7 farklı çalışmanın verileri incelendiğinde ambulatuvar UF'nin uygun bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir. Núñez ve ark. (105) yayınladıkları PD ile diüretik tedavisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, PD grubunda hastane yatış sıklığı ($p=0,011$) ve ölüm oranları daha düşük



olarak saptanmıştır. 2018 yılında yapılan bir kohort analizinde dirençli KY, diüretik kullanmasına rağmen devam eden hipervolemi ve/veya son 6 ay içinde 2'den fazla dekompanzasyona bağlı hastaneye yatış olarak tanımlanarak PD başlanmış ve 1., 2. ve 3. yıllarda yaşam oranları %55, %35 ve %27,5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada kardiyak dekompanzasyona bağlı hastaneye yatış sıklığının anlamlı oranda azalması, asit düzelmesi ve daha iyi renal rezidüel fonksiyon sağlaması potansiyel faydaları olarak bildirilmiştir (106). Toplamda 673 dirençli KY hastasına PD tedavisinin uygulanıp izlendiği 21 farklı çalışmanın dahil edildiği bir başka meta-analizde PD sonrası LVEF'nin arttığı ($p=0,0013$), vücut ağırlığının azaldığı ($p=0,0006$) ve hastalarda GFH'nin değişmediği ($p=0,106$) rapor edilmiştir. Bu meta-analizde ayrıca, hastaların hastaneye yatış sıklıklarında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir ($p=0,0001$) (93). Son dönemde yayınlanan, göreceli olarak daha fazla hasta sayısı içeren iki retrospektif analizde dirençli KY olan hasta gruplarında PD tedavisinin hastaneye yatış sıklığını azaltma ve yaşam kalitesini arttırmada olumlu yönde etkisinin olduğu saptanmıştır (107,108). Wojtaszek ve ark. (109) yaptıkları tek merkezli pilot bir çalışmada, diüretik tedavisi almasına rağmen son 1 yılda üçten fazla dekompanze KY'ye bağlı hastaneye yatış yapılan 15 hastayı dirençli olarak tanımlayarak ikodekstrin solüsyonu ile nokturnal PD programına almışlar ve 24 ± 8 aylık takipte kümülatif hastanede yatma $8,9\pm 2,8$ gün/aydan, $1,5\pm 1,2$ gün/aya düşmesini sağladığını belirtmişlerdir. Son dönemde yapılan 88 kardiyorenal sendrom tip 1 hastanın dahil edildiği ve tidal PD ile diğer UF yöntemlerinin kullanıldığı bir başka prospektif çalışmada tidal PD'nin renal fonksiyon bozukluğu gelişimini engelleme ve LVEF'de düzelleme sağlanmasında daha etkin olduğu raporlanmıştır. Tidal PD'nin tolerabilitesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,007$) (110). 11.000 dirençli KY hastasında HD ve PD tedavilerinin karşılaştırıldığı yeni bir retrospektif analizde her ne kadar hastaneye yatış sıklığı PD grubunda daha fazla saptansa da hastaların yaşam kaliteleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (111). İki diyaliz tekniğinin karşılaştırıldığı, 10.000 dirençli KY hastasını içeren başka bir retrospektif analizde HD grubunda hastaneye yatış sıklığı PD grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (112).

Bu rapora dahil etmediğimiz diğer çalışmalar da baz alınarak Amerika ve Avrupa Kalp Cemiyetleri (ESC) ile birlikte Uluslararası Periton Diyaliz Topluluğu diüretik dirençli KY hastalarında PD dahil olmak üzere invaziv UF yöntemlerini Evre IIb kanıt düzeyinde önermektedir (113,114). Vital fonksiyonları vazopressör desteği ile sağlanabilen olgular da (115) dahil olmak üzere PD tedavisi sıvı UF'sinde yüz güldürücü bir tedavi alternatifini olarak akılda tutulmalıdır. Literatür taraması sonucu PD'nin dirençli KY olgularında potansiyel faydaları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Dirençli kalp yetersizliğinde periton diyalizi

Dirençli kalp yetersizliğinde periton diyalizinin potansiyel faydaları
Düretik direncini azaltması
Ara tedavi
Kalp yetersizliğine yönelik kalıcı tedaviler planlanana kadar
Konservatif tedavi
Hipervolemi semptomlarında düzelleme
Egzersiz kapasitesinde artış
Renal rezidüel fonksiyonda korunma
Hastane yatış sıklığını azaltması
Yaşam kalitesinde düzelleme

Sonuç olarak; mekanik sıvı uzaklaştırılmasının, farmakolojik tedavinin başarısız olduğu, güvenli olmadığı veya etkili olma ihtimalinin düşük olduğu, KY olan hastalarda bir rolü vardır. Klinik uygulama değişken olmakla birlikte, mevcut kılavuzlar, diüretik bazlı stratejilere yanıt vermeyen KY olan hastalarda UF'nin düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Tek başına UF ile RRT arasındaki karar, her bir hastanın klinik ihtiyaçlarına bağlıdır. Ekstrakorporeal sıvı uzaklaştırma kullanılırken, intravasküler hipovolemi ve hemodinamik dengesizlikten kaynaklanan zararları önlemek için bireyselleştirilmiş UF hızlarının uygulanması esastır.

Hipervolemi Açısından Kalp Yetersizliği Hastalarının Ayaktan Takibi

KY, ülkelerin sağlık harcamaları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle artmış sıvı yüküne bağlı tekrarlayan hastane yatışları bu maliyet yükünü ciddi şekilde artırmaktadır. Bu konuda İngiltere'de 2000'li yılların başında "National Health Service" tarafından yapılan bir çalışmada KY hastalarının sağlık bütçesi üzerindeki direkt yükünün %2 civarında olduğu; buna ek olarak KY hastalarının evde bakım ve tekrarlayan yatışları nedeniyle ek olarak %2 civarında bir yük getirdiği saptanmıştır (116). Yapılan çalışmalar KY hastalarının taburculuk sonrası evde takiplerinin tekrarlayan hastane yatışlarını ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Nitekim 2000-2015 arasında bu amaçla yapılan ve 12356 hastanın dahil edildiği 53 randomize kontrollü çalışmada evde düzenli hemşire ziyaretlerinin hastane yatışlarının azaltılmasında ve mortalitenin azaltılmasında en etkin yöntem olduğu belirlenmiştir (117).



KY hastalarının taburculuk sonrası tedavi ve takipleri için çeşitli programlar mevcut olmakla birlikte bu programların birbirlerine belirgin üstünlükleri gösterilememiştir (118). İdeal bir program multidisipliner, hasta odaklı, hastalığın alevlenmesini önleyebilecek, semptom kontrolünü içerecek şekilde olmalı ve bu içerik yetkin ve eğitilmiş personel tarafından uygulanmalıdır. Bu programların şu özellikleri kapsıyor olması beklenir:

- Hastaların farmakolojik ve cihaz tedavileri açısından optimal tedaviyi alıyor olmaları,
- Hasta öz bakımı ve semptomların yönetilmesi açısından eğitiminin yapılmış olması,
- Hasta ve yakın çevresindeki aile üyelerine gerekli psikososyal desteğin verilmiş olması,
- Taburculuk sonrası düzenli ev ziyaretleri, telefon konsültasyonları ve/veya telemonitorizasyon hizmetlerinden bir veya birkaçı ile takip ediliyor olması,
- Dekompansasyonun önlenmesi ve tedavi edilmesi için sağlık sistemine erişimin kolay ve hızlı olması,
- Kilo değişimlerinin, beslenme ve fonksiyonel kapasite değişikliklerinin, uyku düzeninin ve psikososyal değişimlerin değerlendiriliyor olması,
- Hastaların ileri tedavi seçeneklerine ulaşabilir olması.

Yukarıda da kısaca özetlendiği gibi KY hastalarının tanı sonrası gerekli tedavileri verildikten sonra takibi için çeşitli programlar mevcut olup bu programların çoğu farklı açılardan kapsayıcı özellikler taşımakla birlikte en önemli ortak özellikleri dekompanse olmanın yakından izlenmesi, öngörülebilmesi, önlenmesi ve tedavisine odaklanmış olmalarıdır.

Daha önce de değinildiği gibi KY hastalarında vücutta aşırı sıvı birikimi sonucu dekompanse KY hastalarında tekrarlayan hastane yatışlarından sorumlu olduğu gibi artmış morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. KY hastalarında tekrarlayan hastane yatışlarının mümkün olduğunca azaltılması KY bağlı ölümleri azalttığı gibi KY için harcanan kaynaklardan da ciddi şekilde tasarruf edilmesini sağlar. Dekompansasyon, vücut sıvılarının artması sonucu sırasıyla intravasküler sıvı artışı, interstisyel ödem ve pulmoner ödem aşamalarından geçerek gelişmekte ve sıklıkla pulmoner ödem aşamasında semptomatik olmaktadır. Bu nedenle hasta henüz dekompanse olmadan aşırı sıvı yükünün erken saptanması ve gerekli müdahalenin zamanında yapılması KY nedeniyle tekrarlayan hastane yatışlarını azaltacak en etkili önlemlerdendir.

Aşırı sıvı yükünün erken saptanması için konvansiyonel yöntemler KY hastalarının hemşire ziyaretleri ve evde bakım hizmetleri kapsamında kilo ve semptom takibinin yapılması, yapılandırılmış telefon sistemi ile izlemidir. Ancak kilo takibinin sensitivitesi düşük olup (%10-20), semptomların ortaya çıkmasından sonra da hastane yatışının önlenmesi için çok geç kalınmış olmaktadır (119). Son yıllarda KY hastalarının farmakolojik tedavilerindeki gelişmeler yanında cihaz tedavilerinde de çok ciddi ilerlemeler meydana gelmiştir. Bu bağlamda kalp ritminin desteklenmesi amaçlı “pace-maker”lar, ani ölümün önlenmesi amacıyla implante edilen “implantable cardioverter defibrilator”ler (ICD) ve kalp vurularının zamanlamasının değiştirilerek sağkalımın uzatılması amaçlı implante edilen “cardiac resynchronization therapy”ler (CRT) gibi kardiyak implante edilebilir cihazlar [Cardiac Implantable Electronic Devices (CIED)] sayılabilir. Zamanımızda giderek artan sayıda KY hastasına bu tür cihaz tedavileri uygulanmaktadır. CIED içine esas işlevlerinin yanında, başta intratorasik impedans ölçümünü içeren farklı parametreleri (kalp hızı, oksijen satürasyonu, mobilite vb.) dikkate alan yazılımlar koyarak KY hastası henüz dekompanse olmadan aşırı sıvı yükünün öngörülebilmesi sağlanmıştır. Aynı amaçla; tek işlevi hemodinamik basınç kaydı ve takibi yapmak olan kablosuz, invaziv olarak yerleştirilen cihazlar da geliştirilmiştir. Bu cihazlarla; proaktif olarak klinik konjesyon henüz gelişmeden aşırı sıvı yükünü günler hatta haftalar önce saptamak, gerekli önlemleri almak ve tekrarlayan hastane yatışlarını azaltmak mümkün olabilmektedir.

Yukarıda söz edilen, KY hastası henüz dekompanse olmadan aşırı sıvı yükünün uzaktan saptanabilmesi ve monitorizasyonu amacıyla geliştirilen bu cihazlar temel olarak 2 ana grupta toplanabilir.

1. Implante edilebilir hemodinamik monitörler (IHM),
2. Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlara (CIED) yüklenen programlar ile aşırı sıvı yükünü erken saptayan ve monitorize eden cihazlar.

İmplant Edilebilir Hemodinamik Monitörler

IHM’lerin ilk örneği Chronicle cihazıdır (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota). Cihaz bir “lead” aracılığı ile diastolde sağ ventrikül çıkış yolu basıncını kaydetmek üzere tasarlanmıştır. Cihazın test edildiği “Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure” (COMPASS-HF) çalışmasında KY dekompanse olgularında istatistik olarak anlamlı olmayan %21 azalma sağlandı (120). Primer sonlanıma ulaşamadı ve FDA onayı alamadı.



KY hastalarının takibinde FDA onayı alan ilk IHM pulmoner arter basıncı (PAP) ölçen Cardio MEMS HF (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) cihazıdır. Cihaz, distal pulmoner artere yerleştirilen kablosuz bir PAP sensörü ve eksternal bir algılayıcıdan oluşmaktadır. Cardio MEMS HF cihazı CardioMEMS HF Sensor Allows Monitoring of Pressures to Improve Outcomes in NYHA Functional Class III Heart Failure Patients (CHAMPION) çalışmasında test edildi. EF'den bağımsız Kardiyak evre III 550 hasta alındı (121). Birincil sonlanım dekompansemana bağlı KY nedenli hastane yatışı olarak belirlendi. Birincil sonlanımda kontrol grubuna göre izlem kolunda istatistik olarak ileri derecede anlamlı ($p < 0,0001$) %28 rölatif risk azalması saptandı (122). Cihaza bağlı komplikasyon ve sensörün ölçüm sorunu sırasıyla %1,4 ve 0 olarak belirlendi. Korunmuş EF KY ve orta derecede düşük EF KY hastalarının da ($n=119$ ve ortalama EF: %50,6) PAP izleminden yarar gördüğü saptandı (123). Cardio MEMS HF cihazı bu verilerle 2014'te FDA onayı aldı ve ESC KY kılavuzunda da KY izlemi için önerildi. Cardio MEMS HF cihazının gerçek dünya verileri orijinal CHAMPION çalışmasının verilerini teyit eder nitelikte geldi (124-126). Pazarlama sonrası (post- marketing) yapılan bir çalışmada Cardio MEMS HF sisteminin maliyet etkin olduğu saptandı (127). Cardio MEMS HF sisteminin yanında PAP izlemi yapacak iki cihaz daha Medtronic (Minneapolis, Minnesota) ve Endotronix firması (Woodridge, Illinois) tarafından geliştirme aşamasındadır.

Sol ventrikül diastol sonu basıncı (LVEDP) konjesyonun öngörülmesinde altın standarttır. Dolayısıyla sol atriyal basınç (LAP) izleminin PAP izleminden daha hassas olacağı öngörülmüştür. Bu amaçla geliştirilen HeartPOD sistemi ile transeptal ponksiyonla sol atriya yerleştirilen bir sensör aracılığı ile LAP izlemi yapılması amaçlanmıştır. Geliştirilen cihaz Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HEMOASTASIS) ve Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy (LAP-TOP HF) çalışmalarında test edilmiştir (128,129). Sonuçları iyi olmakla birlikte transeptal ponksiyon gerektirmesi nedeniyle komplikasyon oranları PAP izlem sistemlerine göre daha yüksektir. HeartPOD sisteminin ilk sonuçların hayal kırıklığı yaratmasına rağmen yeni LAP izlem cihazlarının geliştirilmesi devam etmektedir. V-LAP sistemi Vectorious Medical Technologies (Tel Aviv, İsrail) ve Titan, ISS Inc. (Ypsilanti, Michigan) tarafından geliştirilmektedir.

Kardiyak İmplant Edilebilir Elektronik Cihazlara Yüklenen Programlar ile Aşırı Sıvı Yükünü Erken Saptayan ve Monitörize Eden Cihazlar

CIED'lerin tedavi amaçlı özellikleri (pace-maker, anti-taşikardik özellikler, kardiyoversiyon, CRT vb.) yanında yüklenen programlarla tanı amaçlı (aritmi olay logbook, atrial ve ventriküler pacing oranları, ortalama kalp hızı, fiziksel aktivite vb.) veriler uzaktan elde edilebilmektedir.

Toraks içi sıvı miktarının artması (konjesyon) torasik empedansı düşüren en önemli faktördür. Düşük torasik empedans; kilo değişimi (artışı), klinik bulgular ve semptomların ortaya çıkmasından önce saptanır ve empedans düşüklüğü dekompanseasyonun en önemli ön gördürücülerinden biridir (130). İntratorasik empedans ölçümleri ve takipleri SENSE-HF (Sensitivity of the InSync Sentry OptiVol feature for the prediction of Heart Failure) ve DOT-HF (Diagnostic Outcome Trial in Heart failure) çalışmalarında test edilmiştir (131,132). Bu çalışmalarda 501 KY hastasına yeni implante edilen ICD/CRT cihazlarına yüklü OptiVol (Medtronic, Inc.) algoritması kullanıldı. OptiVol 2004 yılında konjesyonun erken tanısı için FDA onayı alan bir algoritmadır. SENSE-HF de sensitivite %42, pozitif prediktif değer %38 olarak saptanmıştır (131). DOT-HF çalışmasında ise yeterli hasta içlenememiştir (132). REDUCE-HF (Reducing Decompanation Events Utilizing Intracardiac pressures in Patients with Chronic Heart Failure) ve OptiLink-HF (Optimization of Heart Failure Management using Optivol Fluid Status Monitoring and CareLink) çalışmalarında izlem koluyla kontrol kolları arasında klinik sonlanımlar açısından fark saptanmamıştır (133,134). İntratorasik empedans yanında uzun atrial fibrillasyon (AF) atakları, AF atakları sırasında yüksek ventriküler hız, gece kalp hızının yüksek olması, düşük fizik aktivite, biventriküler pacing oranının düşük olması, düşük "heart rate variability" gibi parametreleri içeren programlar KY takibi amacıyla bazı ICD/CRT cihazlarına yüklenmiştir. Bu programlardan birini kullanan PARTNER HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure) çalışmasında 694 hastada KY hospitalizasyonu açısından yarar görülmüştür (135). Benzer şekilde "Evolution of Management Strategies of Heart Failure Patients With Implantable Defibrillators" çalışmasında da Medtronic firmasının geliştirdiği algoritma kullanılarak sağlık sistemi kullanımı ve klinik ziyaret sayısında istatistik olarak anlamlı %35 azalma sağlanmıştır (136). BIOTRONIC (Berlin, Germany) firmasının geliştirdiği KY hastalarında kullanılacak multiparametrel bir programın kullanıldığı IN-TIME (Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with Impaired left ventricular function) çalışmasında ICD/CRT implantasyonu yapılan 664 hastada tüm nedenli ölümlerde istatistik olarak ileri derecede anlamlı %50 azalma gösterilmiştir (137). Bu çalışma CIED yüklenen multiparametrel programların klinik yararını gösteren ilk çalışmadır.

Son iki yıl içinde, hemodinamik PAP ölçüm ve takibi ile ilgili CHAMPION çalışması sonuçlarını teyit eden iki çalışma yayınlandı. GUIDE-HF (The haemodynamic-guided management of heart failure) çalışmasında subgroup analizleri KY olaylarında %24 azalma



olduğunu gösterdi (138). Bu yıl yayınlanan MONITOR-HF (Hemodynamic Monitoring with the CardioMEMS PA sensor and Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure) çalışmasında KY hastalarının anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü ve sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT 2) inhibitör kullanımının eski çalışmalara göre daha yüksek olduğu ve hemodinamik PAP izleminin, tedavi kolunda standart tedavi koluna göre KY hospitalizasyonlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (139).

Yakın geçmişte yayınlanan bir meta-analizde; hemodinamik izlem yapılan 4 çalışmada (CHAMPION, COMPASS-HF, GUIDE-HF, REDUCE-HF) 1 yıl takipli toplam 2224 hastanın analizinde birincil sonlanım olan tüm nedenli ölümler ve KY nedenli hospitalizasyonda ve tek başına KY nedenli hospitalizasyonda hemodinamik izlem kolunda anlamlı azalma olduğu, buna karşılık impedans bazlı izlem yapılan 4 çalışma da (CONNECT OptiVol, LIMIT-CHF, MORE-CARE, OptiLink HF) 19 ay takipli 2123 hastanın analizinde ise izlem kolunda sonlanımlar açısından yarar gösterilemediği bildirilmiştir (140).

Sonuç olarak eldeki veriler; hemodinamik PAP izlemi yapılan KY hastalarında konjesyonu önceden öngörmek ve dekompanseman oluşup semptom ve bulgular ortaya çıkmadan gerekli tedaviyi vermenin ve bu sayede tekrarlayan hastane yatışlarından kaçınmanın, hospitalizasyon sayısını azaltmanın mümkün olduğunu göstermektedir. IHM ile PAP izlemi KY kılavuzlarında da sınıf II B endikasyonla yerini almıştır.

KAYNAKLAR

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-216.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
3. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31-38.
4. Guo L, Fu B, Liu Y, Hao N, Ji Y, Yang H. Diuretic resistance in patients with kidney disease: Challenges and opportunities. *Biomed Pharmacother* 2023;157:114058.
5. Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the Management of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:425-433.
6. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid Management in Patients with Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev* 2015;1:90-95.
7. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Nefrologia* 2021;S0211-6995(21)00114-4.
8. Palazzuoli A, Evangelista I, Nuti R. Congestion occurrence and evaluation in acute heart failure scenario: time to reconsider different pathways of volume overload. *Heart Fail Rev* 2020;25:119-131.
9. Cogliati C, Ceriani E, Gambassi G, De Matteis G, Perlini S, Perrone T, et al. Phenotyping congestion in patients with acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction: The Decongestion duRing therapY for acute decOMPensated heart failure in HFpEF vs HFREF-DRY-OFF study. *Eur J Intern Med* 2022;97:69-77.
10. Sharma A, Patel R, Prasad A, Bansal S. Diuretic resistance in acute decompensated HFpEF vs. HFREF. *Clin Nephrol* 2023;100:47-50.
11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-e1032.
12. Schrier RW, Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG. Schrier's Diseases of the Kidney 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2012.
13. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD003824.
14. REUBI FC, COTTIER PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961;23:200-210.
15. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:32-37.
16. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2014;63:692-697.
17. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507-2519.



18. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-2229.
19. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-2263.
20. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-1195.
21. Shawkat H, Westwood MM, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2012;12:82-85.
22. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, Sequeira R, Thomas I, O'Brien T, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2011;17:973-981.
23. Goldsmith SR, Gilbertson DT, Mackedanz SA, Swan SK. Renal effects of conivaptan, furosemide, and the combination in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:982-989.
24. Wong F, Gines P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283-290.
25. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D, Raghavendra P, Ahmad T, Turner J, et al. Natriuretic Response Is Highly Variable and Associated With 6-Month Survival: Insights From the ROSE-AHF Trial. *JACC Heart Fail* 2019;7:383-391.
26. Brinkley DM Jr, Burpee LJ, Chaudhry SP, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK, et al. Spot Urine Sodium as Triage for Effective Diuretic Infusion in an Ambulatory Heart Failure Unit. *J Card Fail* 2018;24:349-354.
27. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:601-609.
28. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155.
29. Hoorn EJ, Wilcox CS, Ellison DH. Diuretics. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 10. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1702-1734.
30. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:305-313.
31. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F1115-F1119.
32. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail* 2016;9:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.
33. Wollam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am J Med* 1982;72:929-938.
34. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014;39:171-182.
35. Brady HR, Wilcox CS, editors. *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 672.
36. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
37. Pliquett RU. Cardiorenal Syndrome: An Updated Classification Based on Clinical Hallmarks. *J Clin Med* 2022;11:2896.
38. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
39. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:H715-H721.
40. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Clin* 2021;37:335-347.
41. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J* 2017;69:255-265.
42. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-17.
43. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome--current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:48-55.
44. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014;35:1284-1293.



45. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol* 2015;10:42-47.
46. He XR, Greenberg SG, Briggs JP, Schnermann J. Effects of furosemide and verapamil on the NaCl dependency of macula densa-mediated renin secretion. *Hypertension* 1995;26:137-142.
47. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
48. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
49. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail* 2016;22:753-760.
50. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019 ;16:57-66.
51. Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:11G-17G.
52. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure--trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1816-1828.
53. Giglioli C, Landi D, Gensini GF, Valente S, Cecchi E, Scolletta S, et al. Cardiac efficiency improvement after slow continuous ultrafiltration is assessed by beat-to-beat minimally invasive monitoring in congestive heart failure patients: a preliminary report. *Blood Purif* 2010;29:44-51.
54. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:963-968.
55. Hanna MA, Tang WH, Teo BW, O'Neill JO, Weinstein DM, Lau SM, et al. Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2012;18:54-63.
56. Costanzo MR. Ultrafiltration in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev* 2019;5:9-18.
57. 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;21:424-431.
58. Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about deresuscitation. *Intensive Care Med* 2022;48:1781-1786.
59. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, Prowle JR, Ronco C, Kellum JA, et al. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *Br J Anaesth* 2014;113:764-771.
60. 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;46:2043-2046.
61. Costanzo MR, 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.
62. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
63. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrini 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;13:337-346.
64. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
65. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH, Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1148-1156.
66. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail* 2014;20:9-17.
67. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016;4:95-105.
68. Hu J, Wan Q, Zhang Y, Zhou J, Li M, Jiang L, et al. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure with volume overload: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:447.
69. Jain A, Agrawal N, Kazory A. Defining the role of ultrafiltration therapy in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016;21:611-619.
70. Wobbe B, Wagner J, Szabó DK, Rostás I, Farkas N, Garami A, et al. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2021;26:577-585.
71. Jefferies JL, Bartone C, Menon S, Egnaczyk GF, O'Brien TM, Chung ES. Ultrafiltration in heart failure with preserved ejection fraction: comparison with systolic heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:733-739.



72. 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;12:707-714.
73. Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, et al. Cardiorenal outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1906-1912.
74. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation* 2018;137:2016-2028.
75. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, Griffin M, Konstam MA, Udelson JE, et al. Rates of Reversal of Volume Overload in Hospitalized Acute Heart Failure: Association With Long-term Kidney Function. *Am J Kidney Dis* 2022;80:65-78.
76. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2428-2445.
77. Srivastava M, Harrison N, Caetano AFS, Tan AR, Law M. Ultrafiltration for acute heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD013593.
78. Brain M, Winson E, Roodenburg O, McNeil J. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017;18:69.
79. Bradley SM, Levy WC, Veenstra DL. Cost-consequences of ultrafiltration for acute heart failure: a decision model analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:566-573.
80. Costanzo MR, Fonarow GC, Rizzo JA. Ultrafiltration versus diuretics for the treatment of fluid overload in patients with heart failure: a hospital cost analysis. *J Med Econ* 2019;22:577-583.
81. Stawicki SP, Braslow BM, Panebianco NL, Kirkpatrick JN, Gracias VH, Hayden GE, et al. Intensivist use of hand-carried ultrasonography to measure IVC collapsibility in estimating intravascular volume status: correlations with CVP. *J Am Coll Surg* 2009;209:55-61.
82. Bayes-Genis A, Lupón J, Jaffe AS. Can Natriuretic Peptides be Used to Guide Therapy? *EJIFCC* 2016;27:208-216.
83. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-678.
84. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). *CONSENSUS Trial Study Group. Am J Cardiol* 1990;66:40D-44D.
85. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Raj DS, Hsu JY, Landis JR, et al. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int* 2019;95:973-982.
86. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438-1444.
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102:S1-S127.
88. Boen ST, Mulinari AS, Dillard DH, Scribner BH. PERIODIC PERITONEAL DIALYSIS IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC UREMIA. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 1962;8:256-262.
89. Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:1786-1795.
90. Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2004;43:4278-4290.
91. Zemel D, Imholz AL, de Waart DR, Dinkla C, Struijk DG, Krediet RT. Appearance of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney Int* 1994;46:1422-1430.
92. Francois K, Ronco C, Bargman JM. Peritoneal Dialysis for Chronic Congestive Heart Failure. *Blood Purif* 2015;40:45-52.
93. Lu R, Mucino-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, Samoni S, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med* 2015;5:145-156.
94. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol* 2010;55:49-54.
95. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508-514.
96. Basile C, Chimienti D, Bruno A, Cocola S, Libutti P, Teutonico A, et al. Efficacy of peritoneal dialysis with icodextrin in the long-term treatment of refractory congestive heart failure. *Perit Dial Int* 2009;29:116-118.
97. Fourtounas C, Dousdampanis P, Hardalias A, Vlachojannis JG. Sodium removal and peritoneal dialysis modalities: no differences with optimal prescription of icodextrin. *Artif Organs* 2013;37:E107-E113.
98. Dousdampanis P, Trigka K, Bargman JM. Bimodal solutions or twice-daily icodextrin to enhance ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol* 2013;2013:424915.



99. Kazory A, Koratala A, Ronco C. Customization of Peritoneal Dialysis in Cardiorenal Syndrome by Optimization of Sodium Extraction. *Cardiorenal Med* 2019;9:117-124.
100. Attaluri V, Lebeis C, Brethauer S, Rosenblatt S. Advanced laparoscopic techniques significantly improve function of peritoneal dialysis catheters. *J Am Coll Surg* 2010;211:699-704.
101. Cairns KB, Porter GA, Kloster FE, Bristow JD, Griswold HE. Clinical and hemodynamic results of peritoneal dialysis for severe cardiac failure. *Am Heart J* 1968;76:227-234.
102. Tormey V, Conlon PJ, Farrell J, Horgan J, Walshe JJ. Long-term successful management of refractory congestive cardiac failure by intermittent ambulatory peritoneal ultrafiltration. *QJM* 1996;89:681-683.
103. Koch M, Haastert B, Kohnle M, Rump LC, Kelm M, Trapp R, et al. 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.
104. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl* 2006:S67-S71.
105. Núñez J, Gonzales M, Miñana G, Garcia-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Diálisis peritoneal ambulatoria continua y evolución clínica de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria. *Revista Española De Cardiología* 2012;65:986-999.
106. Pavo N, Yarragudi R, Puttinger H, Arfsten H, Strunk G, Bojic A, et al. Parameters associated with therapeutic response using peritoneal dialysis for therapy refractory heart failure and congestive right ventricular dysfunction. *PLoS One* 2018;13:e0206830.
107. Xue Y, Xu B, Su C, Han Q, Wang T, Tang W. Cardiorenal syndrome in incident peritoneal dialysis patients: What is its effect on patients' outcomes? *PLoS One* 2019;14:e0218082.
108. Grossekkettler L, Schmack B, Meyer K, Brockmann C, Wanninger R, Kreusser MM, et al. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019;6:271-279.
109. Wojtaszek E, Grzejszczak A, Niemczyk S, Malyszko J, Matuszkiewicz-Rowińska J. Peritoneal Ultrafiltration in the Long-Term Treatment of Chronic Heart Failure Refractory to Pharmacological Therapy. *Front Physiol* 2019;10:310.
110. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, Al-Audah N, Al-Hwiesh A, Al-Harbi M, Taha A, et al. Tidal peritoneal dialysis versus ultrafiltration in type 1 cardiorenal syndrome: A prospective randomized study. *Int J Artif Organs* 2019;42:684-694.
111. Sahlie A, Jaar BG, Paez LG, Masud T, Lea JP, Burkart JM, et al. Burden and Correlates of Hospital Readmissions among U.S. Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int* 2019;39:261-267.
112. Sun CY, Sung JM, Wang JD, Li CY, Kuo YT, Lee CC, et al. A comparison of the risk of congestive heart failure-related hospitalizations in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis - A retrospective propensity score-matched study. *PLoS One* 2019;14:e0223336.
113. Chionh CY, Clementi A, Poh CB, Finkelstein FO, Cruz DN. The use of peritoneal dialysis in heart failure: A systematic review. *Perit Dial Int* 2020;40:527-539.
114. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-2768.
115. Sugiura E, Dohi K, Tanimura M, Kumagai N, Ishikawa E, Ito M. Successful Peritoneal Dialysis for the Treatment of Inotrope-Dependent End-Stage Heart Failure. *Int Heart J* 2019;60:1211-1218.
116. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361-371.
117. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1427-1443.
118. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD002752.
119. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7:953-957.
120. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Magalski A, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1073-1079.
121. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM Jr, Bourge RC, Smith A, et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail* 2011;17:3-10.
122. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-666.
123. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:935-944.



124. Heywood JT, Jermyn R, Shavelle D, Abraham WT, Bhimaraj A, Bhatt K, et al. Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. *Circulation* 2017;135:1509-1517.
125. Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, et al. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in “Real-World” Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2357-2365.
126. Vaduganathan M, DeFilippis EM, Fonarow GC, Butler J, Mehra MR. Postmarketing Adverse Events Related to the CardioMEMS HF System. *JAMA Cardiol* 2017;2:1277-1279.
127. Schmier JK, Ong KL, Fonarow GC. Cost-Effectiveness of Remote Cardiac Monitoring With the CardioMEMS Heart Failure System. *Clin Cardiol* 2017;40:430-436.
128. Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010;121:1086-1095.
129. Abraham WT, Adamson PB, Costanzo MR, Eigler N, Gold M, Klapholz M, et al. Hemodynamic monitoring in advanced heart failure: results from LAPTOP-HF trial. *J Card Fail* 2016;22:P940.
130. Abraham WT, Compton S, Haas G, Foreman B, Canby RC, Fishel R, et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest Heart Fail* 2011;17:51-55.
131. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, Oliva F, Gerritse B, Yu CM, et al. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *Eur Heart J* 2011;32:2266-2273.
132. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719-1726.
133. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of The Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. *Congest Heart Fail* 2011;17:248-254.
134. Böhm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:3154-3163.
135. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, Pu W, Sarkar S, Porter CB, et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1803-1810.
136. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012;125:2985-2992.
137. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583-590.
138. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:991-1001.
139. Brugs JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, Aydin D, van Gent MWF, Szymanski MK, et al. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* 2023;401:2113-2123.
140. Zito A, Princi G, Romiti GF, Galli M, Basili S, Liuzzo G, et al. Device-based remote monitoring strategies for congestion-guided management of patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2333-2341.