

## ЕКСТРАКОРПОРАЛНА УЛТРАФИЛТРАЦИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Лиляна Мирчева<sup>1</sup>, Йото Йотов<sup>1</sup>,  
Атанас Ангелов<sup>2</sup>, Антония Кишева<sup>1</sup>,  
Орлин Кунчев<sup>1</sup>, Вера Сиракова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение по неинвазивна кардиология, Втора  
клиника по кардиология,

УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

<sup>2</sup>Първа кардиологична клиника с ИКО,  
УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

### РЕЗЮМЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е значим здравен и социален проблем и, въпреки напредъка на медицината, продължава да бъде водеща причина за хоспитализациите в развитите страни. Основна изява на декомпенсация е хиперволемията, която при рефрактерна СН трудно може да бъде повлияна с познатите досега средства. В настоящия обзор е разгледана подробно ултрафилтрацията (УФ) като надежден, безопасен и ефективен метод за лечение на застойна рефрактерна СН. Описани са методиката, известните клинични проучвания в тази област, както и основните индикации и контраиндикации за нейното приложение.

*Ключови думи: сърдечна недостатъчност (СН), хиперволемия, ултрафилтрация (УФ).*

Водната задръжка и свързаният с нея оточен синдром е основна изява на декомпенсация на СН и е причина за повече от 90% от хоспитализациите (1). Хиперволемията допринася за прогресия на СН, влошава прогнозата и повишава смъртността. Всички настоящи препоръки целят достигане на еуволемично състояние (11,2,16), което при крайните фази на СН, когато е налице диуретична резистентност (ДР), е на практика невъзможно. Макар интравенозното приложение на бримкови диуретици да води до бърза диуреза и премахване на белодробния застой и диспнея, тяхното многократно приложение намалява ефекта им. Продължителното лечение с високи дози бримкови диуретици се свързва с повишаване на смъртността, което се дължи на неврохуморална активация, електролитен дисбаланс, влияние върху сърдечната и бъбречната функция (7,13). Ултрафилтрацията е алтернативен метод за извличане на вода и соли, която безопасно подобрява хемодинамиката при СН (4).

## EXTRACORPOREAL ULTRAFILTRATION IN REFRACTORY HEART FAILURE

Lilyana Mircheva<sup>1</sup>, Yoto Yotov<sup>1</sup>,  
Atanas Angelov<sup>2</sup>, Antoniya Kisheva<sup>1</sup>,  
Orlin Kunchev<sup>1</sup>, Vera Sirakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Second Cardiology Clinic – Noninvasive,  
St. Marina University Hospital, Varna

<sup>2</sup>First Cardiology Clinic with ICU,  
St. Marina University Hospital, Varna

### ABSTRACT

Heart failure (HF) is a major health and social problem and despite the advances in medicine it still remains the main cause for hospitalizations in the developed world. The main sign of decompensation is hypervolemia, which in refractory HF is difficult to treat with the currently available medications. This review studies in detail ultrafiltration (UF) as a safe, effective and promising method for management of refractory congestive HF. The procedure, the prominent clinical studies in this field, as well as the main indications and contraindications are described.

*Keywords: heart failure, hypervolemia, ultrafiltration*

Water retention and the related to it edematous syndrome are the main signs of heart failure (HF) decompensation and the reason for more than 90% of hospitalizations (1). Hypervolemia contributes to HF progression, deteriorates the prognosis and increases the mortality rate. All current recommendations aim to achieve a normovolemic state (11,2,16), which during the end stages of HF, when there is diuretic resistance (DR), is practically impossible. Despite the fact that the intravenous application of loop diuretics leads to quick diuresis and clearance of the pulmonary congestion and dyspnea, their continuous use decreases their effect. Prolonged treatment with high doses of loop diuretics is linked to an increased mortality rate, which is a result of neurohumoral activation, electrolyte imbalance, and an impact on the cardiac and renal function (7,13). Ultrafiltration (UF) is an alternative method for water and salt extraction, which safely improves the hemodynamics in HF (4). Extracorporeal UF has been known since the inception of dialysis therapy, but it was first in 1974 when Marc Elliot Silverstein and associates demonstrated the possibility of using it as a method of fluid extraction (17). Later, in 1979, the American nephrologist Robert Gerhardt applied this method in patients with refractory HF and hypervolemia (8). There is

Екстракорпоралната УФ е позната, откакто е известна диализната терапия, но за първи път Marc Elliot Silverstein и сътрудници през 1974 г. показват възможността да бъде използвана като метод за извличане на течност (17). Малко по-късно, през 1979 г., американският нефролог Robert Gerhardt прилага метода при пациенти с рефрактерна СН и хиперволемиа (8). Липсват данни за приложението на УФ през 80-те и 90-те години, като през 2003 г. американската агенция по лекарствата и храните усъвършенства известния дотогава дивайс за извършване на УФ с въвеждане на портативен апарат, което дава началото на множество клинични проучвания и научни разработки в тази област.

### ПРИНЦИПИ НА МЕТОДИКАТА

УФ е извличане на течност от кръвта посредством полупропусклива мембрана (хемофилтър) в отговор на трансмембранен градиент, който се генерира от една страна от разликата в хидростатичното налягане между кръвта и филтратата, а от друга – от онкотичното налягане на плазмените протеини. За целта се извършва канюлиране на артерия или вена, след което кръвта преминава през апарата и бива връщана по отделен път във венозната система. Стандартно се прилага централен достъп през югуларна или феморална вена, но напоследък се използва и канюлиране на периферен съд. Съществуват два режима на УФ в зависимост от целите, за които се прилага: интермитентна (за 4–8 ч.) и продължителна (за 72 ч.). Чрез УФ солите, чиито размери са по-малки от тези на порите на мембраната, преминават пасивно и концентрацията им в ултрафилтратата е еднаква с тази в плазмата. Така се получава изотоничен или изонатриемичен ултрафилтрат, за разлика от хипотоничната течност, излъчвана чрез диуретици. Тъй като концентрацията на серумните електролити от двете страни на мембраната не се променя при УФ, при приложението на този метод не се наблюдава хипокалиемия или хипомагниеземия, което се среща често при приложение на диуретици. Освен това, диуретиците водят до по-продължителна интраваскуларна хиповолемиа и инхибиране на обратната реабсорбция на хлориди в макула денза, което повишава секрецията на ренин, следователно повишава ретенцията на вода и соли. Тъй като скоростта на извличане и респективно връщане на течност от кръвта при УФ е една и съща, не се наблюдава продължителна интраваскуларна хиповолемиа и

no data about UF application in the 1980s and 1990s. In 2003, the Food and Drug Administration in the US improved the known by then UF device with the introduction of a portable apparatus, which prompted numerous clinical studies and scientific publications in this field.

### METHODS AND PRINCIPLES

UF consists of fluid extraction from the blood by means of semipermeable membrane (hemofilter) as a response to a transmembrane gradient, which is generated, on one hand, by the difference in the hydrostatic pressure between the blood and the filtrate, and by the oncotic pressure of plasma proteins, on the other. An artery or a vein is cannulated for this purpose after which the blood passes through the device and is returned, using a separate pathway, to the venous system. A central access via a jugular or femoral vein is used in general, but recently cannulation of a periphery vessel has started being used as well. There are two UF regimens depending on the goals, which is used for: intermittent (4–8 hours) and continuous (for 72 hours).

UF helps salts, the size of which is smaller than the pores of the membrane, to pass passively and thus, their concentration in the ultrafiltrate remains the same as that in the plasma. The product is an isotonic or an isonatremic ultrafiltrate as opposed to the hypotonic fluid, which is a result of the use of diuretics. Because the serum electrolyte concentration on both sides of the membrane does not change in UF, no hypokalemia or hypomagnesemia, often seen with the application of diuretics, is observed. In addition, diuretics lead to a more prolonged intravascular hypovolemia and inhibition of the reverse reabsorption of chlorides in macula densa, which increases renin secretion and subsequently leads to increased water and salt retention. Since in UF the speed of extraction and return of fluid to the blood, respectively, is constant, no prolonged intravascular hypovolemia and neurohumoral activation is observed. The speed of water and salt filtration depends mainly on the transmembrane gradient and can be managed via changes in this gradient: increase of the blood flow or suction on the side of the ultrafiltrate. It is important to maintain a constant rate in UF so that the extracellular fluid gradually fills the intracellular space, thus ensuring a constant blood volume. If this speed is too high, it may lead to dyssynchrony between extraction and return of blood and to blood volume decrease, and consequently to hypovolemia with hypotension. It is also necessary to maintain adequate anticoagula-

съответно неврохуморална активация. Скоростта на филтриране на водата и солите зависи основно от трансмембрания градиент и може да бъде управлявана чрез промяна в този градиент: увеличаване на кръвния поток или прилагане на всмукване от страната на ултрафилтратата. Важно е поддържане на постоянен темп на УФ, за да може екстрацелуларната течност постепенно да изпълва интрацелуларното пространство и по този начин да се осигури постоянен кръвен обем. Ако тази скорост е твърде висока, може да се стигне до диссинхрония между изпомпване и връщане на кръвта и до спад на кръвния обем и съответно хиповолемия с хипотензия. Необходимо е и поддържане на адекватна антикоагулация чрез нискомолекулни хепарини, за да не се предизвика тромбозирание на катетрите, като се следи АРТТ или парциално тромбoplastиново време.

## ИНДИКАЦИИ И КОНТРАИНДИКАЦИИ

При проведените досега проучвания УФ е била прилагана при пациенти с краен стадий на СН и изразена хиперволемия, изразяваща се в поне 2 от следните белега на водна задръжка (5,3,6):

1. отоци;
2. изразен шиен венозен застой;
3. рентгенови данни за белодробен застой, плеврални изливи;
4. хепатомегалия, асцит;
5. наличие на влажни хрипове в белодробните основи или ортопнея.

Освен класическите прояви на обострена СН е необходимо и наличието на ДР, което все още трудно може да бъде дефинирано в клиничната практика. Според някои автори при достигнатата дневна орална доза на фуросемид над 80 mg или тораземид над 40 mg и задържане на белезите на хиперволемия е налице резистентност към диуретици. Клиничен белег на ДР са честите рехоспитализации и липсата на значим ефект от венозното им приложение. Все още не е въведен лабораторен критерий за измерване на този показател, така че всеки пациент с IV функционален клас СН и белези на хиперволемия, който не отговаря на висока доза диуретик, е подходящ за извършване на УФ.

На Табл. 1 са представени основните индикации за УФ (5,3,6) според настоящите американски и европейски препоръки:

Контраиндикации за УФ са :

- Ht  $\geq$ 40%;
- краен стадий на ХБН, изискващ хемодиализа;

tion with low molecular weight heparins to prevent clotting in the catheters by monitoring APTT or the partial thromboplastin time.

## INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS

In the conducted so far studies, UF has been applied in patients with end-stage HF and marked hypervolemia, with at least two of the following signs of water retention present (5,3,6):

1. edemas;
2. marked venous congestion of the neck;
3. radiographic data for pulmonary congestion, pleural effusions;
4. hepatomegaly, ascites;
5. presence of basilar rhonchi or orthopnea.

In addition to the classic presentation of decompensated HF, the presence of DR is required as well, which is still difficult to define in clinical practice. According to some authors when a daily oral dose of furosemide over 80 mg is reached and the hypervolemia characteristics persist, there is diuretic resistance. A clinical sign of DR are the frequent rehospitalizations and the lack of a significant effect from their intravenous application. There is still no laboratory criterion for the measurement of this indicator, therefore each patient with HF with functional class IV and signs of hypervolemia, who does not respond to a high dose of diuretic is suitable for UF. Table 1 presents the main indications for UF (5,3,6) according to the current American and European recommendations:

The contraindications of UF are as follows:

- Ht  $\geq$ 40%;
- end-stage chronic kidney failure (CKF) requiring hemodialysis;
- susceptibility to hypercoagulation;
- systolic BP < 85mmHg;
- anticoagulation contraindications;
- systemic infection.

There are no limitations in regard to the HF etiology but many studies report better results in ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy in comparison to valvular defects.

During the procedures, it is necessary to discontinue any diuretic therapy and potassium-depleting or substituting medications. The use of inotropic agents, which are excluded in most studies, is debatable but there is no specific contraindication against their application and, when needed, they can be used to maintain the cardiac output. The rest of the medications, such as ACE inhibitors, angiotensin receptor

Table 1.

American College of cardiology/American Heart Association (11)	In HF combined with severe renal insufficiency and refractory to treatment edematous syndrome, UF or hemofiltration might be necessary to achieve adequate control of water retention. This would lead to significant clinical benefits and could reverse the resistance to loop diuretics.
Canadian Cardiovascular Society (2)	In properly selected patients, a slow prolonged venous-venous UF can be used in close collaboration with a nephrologist or therapist with experience in this area.
European Society of cardiology (16)	In chronic HF refractory to pharmacological therapy, UF can eliminate pulmonary edema and hyperhydration. In more serious patients, the improvement is temporary. UF can also be discussed in acute HF when all other measures have proven ineffective.

- склонност към хиперкоагулация;
- систолно АН < 85mmHg;
- контраиндикации за антикоагулация;
- системна инфекция.

Няма ограничения относно етиологията на СН, но множеството проучвания отчитат по-добри резултати при исхемична или неисхемична дилатативна кардиомиопатия в сравнение с клапни пороци.

По време на провеждане на процедурите е необходимо преустановяване на диуретичното лечение и съответно калий-пестящи и заместващи медикаменти. Спорно е използването на инотропни средства, които са изключени в повечето проучвания, но няма конкретна контраиндикация за тяхното използване и при необходимост могат да бъдат прилагани за поддържане на сърдечен дебит. Останалите медикаменти, като АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), бета-блокери, нитрати и др., нямат отношение към УФ и не се налага да бъдат преустановявани.  
**Доказателства от основните клинични проучвания:**

На Табл. 2 е направен преглед на основните клинични проучвания в тази област. Интерес представлява най-голямото проучване в тази област UNLOAD (5), резултатите от което са публикувани през 2007 г. То е проспективно, рандомизирано, мултицентрово проучване за ранна УФ спрямо венозен диуретик при пациенти, хоспитализирани по повод сърдечна недостатъчност и хиперволемиа. Установено е, че макар УФ да няма предимства пред стандартната диуретична терапия за намаляване на субективната симптоматика, пациентите с УФ имат значително по-голяма редукция на тегло в първите 48 ч. след УФ и по-малко рехоспитализации в следващите 90 дни. При групата с УФ оралната доза фуросемид намалява, което в известна степен означава, че УФ

blockers (ARBs), beta blockers, nitrates, etc. are not related to UF and do not have to be discontinued.

#### **Proof from the Major Clinical Studies:**

Table 2 presents an overview of the major clinical studies in this field. The study of the largest scale UNLOAD (5), the results of which were published in 2007, is of special interest. It is a prospective, randomized, multicenter study on early UF compared to intravenous diuretic in patients hospitalized for heart failure and hypervolemia. It has been established that, even though UF had no advantages over the standard diuretic therapy for subjective symptom management, in patients with UF there was significantly higher weight loss in the first 48 hours after UF and fewer rehospitalizations in the subsequent 90 days. In the group with UF, the dosage of oral furosemide decreased, which, to an extent, meant that UF had an impact on DR. Up to this moment, this is the study that describes best the advantages of UF. It was followed by a substudy with the same design, but looking for the impact of UF on renal function and hemodynamics (18) (Rogers, 2008), which, however, did not prove any significant benefits of UF in regard to renal function. In 2009 and 2010, Cristina Giglioli and associates conducted 2 studies on the effects of UF on cardiac hemodynamics (9,10). The last study, ULTRADISCO (10), compared two patient groups – with UF and with intravenous diuretic. Significant effects of UF on the hemodynamic indicators were determined, without influencing considerably indicators, such as systolic BP, diastolic BP, heart rate, etc. as opposed to the impact after the use of diuretics alone. At the same time, a significant decrease of NT-proBNP, aldosterone, creatinine, and subjective symptoms was registered. These two studies present UF in a new way and will probably initiate more studies in this field.

#### **UF from a Nephrologist's Point of View:**

For the most part, studies and UF are conducted in

Tabl.2. Major clinical studies

Researcher/Year	Title	Patients	Method	Results	Conclusion
B. Jaski et al./2003 (12)	Peripherally inserted veno-venous UF for rapid treatment of volume overload	25 patients	Simplified system for UF with peripheral access	Every 8 hrs there is > 1L extracted fluid and significant weight loss registered; no side effects	The peripheral access is reliable for quick fluid extraction via UF
M. R. Costanzo et al./2005 (6)	Early UF in patients with decompensated HF and diuretic resistance	20 patients	Early UF started at the 4.7±3.5 <sup>th</sup> hour before intravenous diuretic	Early dehospitalization <3 days; < 1 rehospitalization for a 30-day period; BNP decrease at discharge and on day 30	UF before i.v. diuretic decreases the stay and rehospitalizations
B. Bart et al./2005 (3)	UF vs usual care for hospitalized patients with HF (RAPID-HF)	40 patients	Comparison of 8-hour UF in combination with standard care and standard measures alone	Almost twice the amount of extracted fluid and weight loss in the UF group	Early UF is reliable, well tolerated and leads to significant weight loss and fluid extraction
M. R. Costanzo/2007 (5)	UF vs i.v. diuretics for patients hospitalized for acute decompensated HF (UNLOAD trial)	200 patients	Comparison of UF with intravenous diuretic	Every 48 hrs more extracted fluid and weight loss; similar change in the dyspnea; on day 90 – less rehospitalizations with shorter hospital stay and less unplanned doctor visits in the UF group	UF leads to better weight loss, decreases rehospitalizations in a 90-day period and is an effective alternative therapy to diuretics
H. Rogers/2008 (18)	A randomized, controlled trial of the renal effects of UF as compared to furosemide in patients with acute decompensated HF	19 patients	Urine output, GFR, renal plasma flow in UF compared to a diuretic	No difference in GFR and renal plasma flow in both groups	UF does not lead to significant differences in renal hemodynamics in comparison to i.v. diuretic therapy
C. Giglioli, 2010/ (10)	Effects of UF vs. diuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with decompensated HF (ULTRADISCO study).	30 patients	Monitoring the biohumoral and hemodynamic effects of UF compared to intravenous diuretics	UF patients have significantly fewer HF signs and symptoms, a decrease of aldosterone and pro-BNP, and an improvement of multiple hemodynamic parameters	UF improves cardiac hemodynamics, when compared to i.v. diuretics

повлиява ДР. До този момент това е проучването, което отчита в най-голяма степен предимствата на УФ. То бива последвано от подпроучване със същия дизайн, но търсещо влиянието на УФ върху бъбречната функция и хемодинамика (18) (Rogers 2008 г.), което обаче не доказва особени ползи по отношение на бъбречната функция при провеждане на УФ. През 2009 и 2010 г. Cristina Giglioli и сътр. провеждат 2 проучвания за ефектите на УФ върху сърдечната хемодинамика (9,10). Последното проучване ULTRADISCO (10)

a close collaboration with a nephrologist. Theoretically, there are significant benefits for the kidneys in comparison to diuretics. UF helps avoid the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the sympathoadrenal system (SAS), and the inclusion of tubuloglomerular feedback. The extracted ultrafiltrate is isotonic compared to the plasma and contains a higher amount of salts than urine extracted with diuretics. In addition, direct fluid extraction from the intravascular space leads to a decrease in the central pressure and an increase of re-

сравнява две групи пациенти с УФ и с венозен диуретик. Установени са съществени ефекти на УФ върху хемодинамични показатели, без да се повлияват значимо показатели, като систолното АН, диастолното АН, сърдечната честота и други, за разлика от влиянието след приложение само на диуретици. В същото време се регистрира сигнификантно намаляване на NT-proBNP, алдостерон, креатинин и в субективната симптоматика. Тези две проучвания показват УФ в нова светлина и вероятно ще дадат начало на още изследвания в тази област.

#### **УФ от гледна точка на нефролога:**

В голямата си част проучванията и провеждането на УФ бива извършвано в тясна колаборация с нефролог. Теоретически погледнато има значителни ползи за бъбрека в сравнение с диуретиците. Чрез нея се избягва активацията на ренин-алдостероновата-система (РААС), симпатико-адренална система (САС), включването на тубуло-гломерулната обратна връзка. Извлеченият ултрафилтрат е изотоничен спрямо плазмата и съдържа по-голямо количество соли, отколкото урината, извлечена чрез диуретици. Освен това, директното извличане на течност от интраваскуларното пространство води до намаляване на централното налягане и повишаване на бъбречното перфузионно налягане. Смята се, че механичното извличане на течност води до сигнификантна редуция на интра-абдоминалното налягане и по този начин до подобряване на бъбречната функция чрез венозна деконгестия. Установено е и намаляване на диуретичната резистентност след провеждане на УФ, което някои автори смятат, че се дължи на извличане на инфламаторни цитокини и токсини по време на УФ. Според нефролозите обаче УФ е метод за лечение на сърдечна, а не на бъбречна недостатъчност. Той не води до увреждане на бъбречната функция, както приложението на диуретици, но и няма подобряващ ефект по отношение на основните показатели, като креатининов клирънс, изчислена гломерулна филтрация (GFR), ренален плазмен кръвоток, което се и доказва от всички проведени до момента клинични проучвания (13,15). Вероятно поради този факт съвременните проучвания се извършват при пациенти без налична бъбречна недостатъчност.

#### **Възможни нежелани ефекти на УФ:**

Ултрафилтрацията е безопасен и добре поносим от пациентите метод, чийто странични ефекти са подобни на тези при други екстракорпорални методи. Рядко срещани странични ефекти са (14):

nal perfusion pressure. It is thought that mechanical fluid extraction leads to significant reduction in the intraabdominal pressure and thus to an improvement of the renal function by means of venous decongestion. A decrease in diuretic resistance after UF has been established and some authors suggest that it is a result of the removal of inflammatory cytokines and toxins during UF.

However, nephrologists think that UF is a treatment method for heart and not for kidney failure. It does not impair the renal function like the use of diuretics but it also does not lead to an improvement in regard to the main indicators, such as creatinine clearance, glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow, which has been established by all conducted clinical trials up to this moment (13, 15). It is probably due to this fact that current studies are conducted in patients without kidney failure.

#### **Possible Adverse Effects of UF:**

Ultrafiltration is a safe and well tolerated by patients method, the adverse effects of which are similar to those of other extracorporeal methods. Rare side effects are (14):

- air embolism;
- bleeding from the venous access spot;
- hemolysis;
- bio-incompatibility: extremely rare due to the new polymers, which are used in this method; it presents with hypotension, fever, and bronchospasm;
- allergic reactions;
- side effects related to the speed of UF: they are usually a result of non-compliance between extraction and return of fluids; they are characterized by hypotension and a possibility of acute circulatory reaction;
- infection of the central venous catheter;
- clotting in the catheter;
- deterioration of the present renal insufficiency and an eventual need for dialysis.

#### **Financial Costs/Benefits Ratio:**

Because HF is a leading cause for hospitalizations worldwide, the costs of which increase continuously, it is thought that each method, which can help decrease the number of hospitalizations and the length of hospital stay, is economically advisable. It is true that UF requires expensive equipment, supplies (central catheters, etc.) and still requires the participation of specialists from different fields (nephrology, dialysis, cardiology, intensive care), but with the improvement of the equipment, the introduction of portable devices, which do not necessitate a central venous access and well-trained staff, the financial

- въздушна емболия;
- кръвене от мястото на венозния достъп;
- хемолиза;
- бионесъвместимост: изключително рядка поради новите синтетични полимери, които се използват при този метод; изразява се в хипотония, треска, бронхоспазъм;
- алергични реакции;
- странични ефекти, свързани със скоростта на УФ: честите се дължат на несъответствие между източване и връщане на течност; изразяват се в хипотония и възможност за остра циркулаторна недостатъчност;
- инфектиране на централния венозен катетър;
- тромбозиране на катетъра;
- влошаване на налична бъбречна недостатъчност и евентуално преминаване към диализа.

#### **Съотношение цена/полза:**

Тъй като СН е водеща причина за хоспитализации в цял свят, чийто разходи непрекъснато растат, се смята че всеки метод, който би могъл да намали честотата на хоспитализациите и продължителността на болничния престой, е икономически целесъобразен. Истина е, че при УФ се използва скъпо струваща апаратура, консумативи (централни катетри и др.) и е с участието все още на специалисти от различни области (нефрология, диализа, кардиология, интензивно отделение), но с усъвършенстване на апаратите, навлизане в употреба на портативните апарати, които не изискват поставяване на централен венозен път и добре обучен персонал, тези разходи биха могли значително да намалееят.

#### **Бъдещи перспективи на УФ:**

Основните нерешени въпроси касаят разбиране на интимните механизми на процеса УФ и ползата от него извън извличането на течност. Все още се изследва причината за намаляване на рехоспитализациите и подобряването на диуретичния отговор след провеждане на УФ. Липсват проучвания за дългосрочната безопасност и влиянието на УФ върху сърдечното ремоделиране. Без отговор остава и въпросът дали положителните ефекти на УФ се дължат само на механичното извличане на течност, или съществена роля има и извличането на проинфламаторни цитокини и други медиатори. Разработва се модел за въвеждане на ултрафилтрацията като метод на лечение на пациенти в извънболнична среда в амбулаторни условия. Всички тези въпроси възбуждат интереса към методиката и са причина за нарастващото използване на УФ в рутинната практика.

costs could decrease significantly.

#### **Future Perspectives of UF:**

The main unresolved issues are related to understanding the inner mechanisms of the UF process and its benefit apart from fluid extraction. The reason for the decrease of the number of hospitalizations and the improvement in the diuretic response after UF is still being investigated. There are no studies on the long-term safety and the impact of UF on cardiac remodeling. There is no data on whether the positive effects of UF are due only to the mechanical fluid extraction or the removal of pro-inflammatory cytokines and other mediators also plays a significant role. A model of introducing UF as a treatment method for patients in outpatient setting is being developed. All these questions generate interest in this method and are a reason for the increased application of UF in routine practice.

#### **CONCLUSION**

The increasing number of rehospitalizations and the related costs require the introduction of new methods for efficient management of hypovolemia in decompensated HF. Ultrafiltration is a fast, safe and reliable method for the treatment of refractory HF. The use of UF in suitable patients leads to quick improvement of symptoms, leads to the possibility of a shorter hospital stay and to a decrease in the number of rehospitalizations, as well as to an improvement of the patients' functional capacity without any significant adverse effects. Future clinical trials will give an answer to many unsolved problems about the inner mechanism of action of UF and its long-term effects.

#### **Address for correspondence:**

Lilyana Mircheva  
Second Cardiology Clinic - Noninvasive,  
St. Marina University Hospital  
1 Hristo Smirnov Blvd, 9010 Varna, Bulgaria  
GSM: 0888684771  
e-mail: lgmircheva@abv.bg

#### **REFERENCES**

1. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al., Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the US: 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. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастващият брой рехоспитализации и свързаните с това разходи налагат въвеждането на нови методи за ефикасно повлияване на хиперволемията при декомпенсирана СН. Ультрафилтрацията е бърз, безопасен и надежден метод за лечение на рефрактерна СН. Прилагането на УФ при подходящи пациенти води до бързо повлияване на симптомите, създава възможности за по-кратък болничен престой и до намаляване честотата на рехоспитализациите, както и до подобряване на функционалния капацитет на пациентите, без значими нежелани ефекти. Провеждането на бъдещи клинични проучвания ще даде отговор на много нерешени въпроси за интимния механизъм на действие на ультрафилтрацията и нейните дългосрочни ефекти.

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Лиляна Мирчева  
Отделение по неинвазивна кардиология,  
Втора клиника по кардиология,  
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна  
Бул. “Христо Смирненски” 1, 9010, Варна  
GSM: 0888684771  
e-mail: lgmircheva@abv.bg

or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23:21-45.

3. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, 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.
4. Costanzo M.R. Ultrafiltration in the management of heart failure. *US Cardiology* 2008; 5(1): 66-69
5. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-683.
6. Costanzo MR, Saltzberg M, O’Sullivan J, et al. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
7. Felker G.M. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail* 2010; 16(4) (Suppl 1): S68–S72
8. Gerhardt RE, Abdullah AM, Mach SJ, et al. Isolated ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1979; 139: 358-359.
9. Giglioli C., Landi D, Gensini GF, Valente S, Cecchi E, Scolletta S, Chiostrì M, Romano SM. 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; 1: 44-51
10. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrì M. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(3): 337-346.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
12. Jaski BE, Ha J, Denys BG, et al. Peripherally-inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Card Fail* 2003; 9: 227-31.
13. Kazory A., Ross E.A., Ultrafiltration for decompensated Heart Failure: renal implications. *Heart* 2009; 95: 1047-1051



14. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacologic and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 2008; 117: 975-83.
15. Kazory A, Ejaz AA, Ross EA. The UNLOAD trial: a “nephrologic” standpoint. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 820.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
17. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, et al. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974; 291: 747-751.
18. Rogers HL, Marshall J, Bock J, et al. A randomized, controlled trial of the renal effect of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008; 14:1-5.