

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ 1 ТИПА

Калиев Р.Р., Бейшенкулов М.Т., Иманов Б.Ж., Калиев К.Р.

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Данный обзор посвящен кардиоренальному синдрому 1 типа.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, биомаркеры, лечение.

1 ТИПТЕГИ КАРДИОРЕНАЛДЫК СИНДРОМУ

Калиев Р.Р., Бейшенкулов М.Т., Иманов Б.Ж., Калиев К.Р.

Мирасид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борбору,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул макалада 1 типтеги кардиореналдык синдрому каралат.

Негизги сөздөр: кардиореналдык синдрому, бөйрөктүн өнөкөт илдети, биомаркерлор, дарылоо.

CARDIORENAL SYNDROME TYPE 1

Kaliev R.R., Beishenkulov M.T., Imanov B.J., Kaliev K.R.

National center of cardiology and therapy named after acad. Mirsaid Mirrakhimov,
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Abstract. This review focuses on the cardiorenal syndrome type 1.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, biomarkers, treatment.

Введение.

Взаимодействие органов можно определить как комплекс биологических отношений между отделенными органами, которые опосредуются через клеточные, молекулярные, нервные, эндокринные и паракринные факторы. В нормальном состоянии, эта связь помогает поддерживать гомеостаз и оптимальное функционирование человеческого тела. Тем не менее, во время болезни пораженный орган может вызывать структурную и функциональную дисфункцию в другом органе. Функции сердца и почек тесно взаимосвязаны, и связь между данными органами происходит с помощью различных взаимонаправленных путей. Кардиоренальный синдром (КРС) определяется как сложное патофизиологическое расстройство работы сердца и почек, в результате чего при острой или хронической дисфункции одного органа может происходить острое или хроническое нарушение функции в другом органе. В частности, КРС 1 типа характеризуется быстрым ухудшением сердечной функции, ведущее к острому почечному повреждению. Это клиническое состояние требует более сложного лечения с учетом его высокой смертности. Тем самым своевременная оценка взаимодействий сердца и почек является ключевым в понимании тяжести подобной патологии.

Взаимодействие органов происходит путем сложной клеточной связи с помощью афферентных нейронов блуждающего нерва и циркулирующих миелоидных и лимфоидных клеток между

отдельными системами в организме. Эта физиологическая взаимосвязь необходима для сохранения гомеостаза и нормального функционирования различных органов. Однако при болезни поврежденный орган путем данного взаимоотношения может вызвать структурные и функциональные дисфункции в других органах [1].

Функции сердца и почек крепко переплетены, и данная связь между двумя органами происходит через множество путей, включающих перфузию, давление наполнения и нейрогормональную активность [2]. Динамическая связь между острой и хронической сердечной дисфункцией и острым и хроническим заболеванием почек хорошо известна и классифицирована как кардиоренальный синдром (КРС), принятая на конференции Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [3, 4].

КРС 1 типа встречается примерно у 25-33% пациентов, поступивших с острой декомпенсацией сердечной недостаточности из-за ишемических или неишемических сердечных событий [5], в результате чего увеличивается длительность госпитализации и сохраняется высокая вероятность повторной госпитализации [6]. В настоящее время отсутствуют лекарственные средства, которые могут доказательно предотвратить развитие острого почечного повреждения (ОПП) и снизить частоту смертности пациентов [7].

КРС 1 типа повышает риск сердечно-сосудистой смерти, инсульта и длительности госпитализации. Даже небольшое повышение уровня креа-

тина сыворотки крови увеличивает смертность. Острые сердечные события, приводящие к ОПП, включают острый коронарный синдром (ОКС), кардиогенный шок, острую декомпенсированную сердечную недостаточность (ОДСН) и операции на сердце. Частота возникновения ОПП колеблется в пределах 24-45% при ОДСН и 9-19% при ОКС.

Исследование Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) показало, что сочетание почечной дисфункции (креатинин сыворотки крови $>2,75$ мг/дл и азот мочевины крови >43 мг/дл) и гипотензии (систолическое АД <115 мм.рт.ст.) у поступивших в стационар увеличивало внутригоспитальную смертность более чем на 20% [8].

Newsome и др. [9] обнаружили высокую вероятность прогрессирования болезни почек до терминальной стадии у лиц ОКС, осложненных ОПП. Goldberg и др. [10] выявили, что у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) увеличение тяжести ОПП связано с высоким риском смертности. Их данные предполагают, что ОПП дополнительно ухудшает повреждение сердца. Данная связь также может способствовать к снижению почечной функции.

Механизмы взаимодействия сердца и почек при КРС 1 типа

КРС 1 типа часто является осложнением ОДСН [11], ишемических (операции на сердце, инфаркт миокарда) или неишемических (дисфункция клапанов, диссекция аорты, ТЭЛА) сердечных событий [6]. Каждый из перечисленных состояний может являться причиной ухудшения почечной функции, который увеличивает продолжительность госпитализации, заболеваемость и смертность [3, 4, 12-21].

Предикторами данного осложнения являются сниженная функция почек, сахарный диабет и предыдущие эпизоды сердечной недостаточности [22].

При острой сердечной недостаточности систолическая дисфункция и сниженный сердечный выброс вызывает венозную застой, что, увеличивая центральное венозное давление, уменьшает ренальную перфузию и приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [23]. Низкая почечная перфузия при сердечной недостаточности активирует РААС, снижается оксид азота в эндотелии, активируется симпатическая нервная система, которые приводят к задержке воды и натрия, вследствие чего повышается системное и почечное давления с последующими эндотелиальными и клубочковыми повреждениями [24].

В норме повышение АД сдерживается выработкой аргинин-вазопрессина и увеличением водного диуреза, снижением симпатического тонуса и подъемом секреции натрийуретического пептида. Однако у пациентов СН нейрогормональная активация подавляет вышеуказанные предсердно-почечные рефлекссы. Специфическая физиология, лежащая в основе этой прямой связи между повышенным венозным давлением и СКФ, еще не изучена. Почечное венозное давление повышается в ответ на повышение ЦВД и вызывает повышение почечного интерстициального давления [25]. В результате гипоксия может приводить к снижению СКФ. Повышенное венозное давление в почках повышает концентрацию ангиотензина II, который приводит к ухудшению СКФ путем модуляции СНС [6]. Также ангиотензин II и альдостерон обладают профибротическим и провоспалительным свойствами, что дополнительно приводят к повреждению почек.

В то время как определяются гемодинамические механизмы, лежащие в основе почечной дисфункции при ОДСН, исследуются альтернативные гипотезы для получения более глубокого понимания патофизиологии КРС 1 типа. В недавних публикациях была показана патологическая роль воспаления при КРС 1 типа. Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 были повышены у пациентов КРС 1 типа по сравнению с контрольной группой, в которую входили здоровые лица [26]. Virzi и др. показали, что среднее значение интерлейкина-6 был в пять раз выше у больных КРС 1 типа по сравнению с пациентами ОДСН без почечной дисфункции [27]. В экспериментальном исследовании КРС 1 типа у крыс обнаружено, что происходит инфильтрация почек макрофагами и увеличивается число активированных моноцитов в периферической крови [28]. Таким образом, вышеуказанные данные предполагают, что воспаление участвует в патофизиологии КРС 1 типа, но необходимо больше экспериментальных данных, чтобы определить существует ли причинно-следственная связь.

Биомаркеры.

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов. Предыдущие исследования обнаружили, что липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (ЛСЖН) в моче является ранним и достоверным маркером почечной дисфункции при ОПП, чем креатинин сыворотки крови [29]. В одноцентровом исследовании были определены уровни в моче ЛСЖН среди 100 пациентов, гос-

питализированных с сердечной недостаточностью, у которых впоследствии развилось ОПП. Он был повышен в моче у пациентов СН, осложненной ОПП. Его пороговое значение 12 нг/мл имело чувствительность 79% и специфичность 67% для прогнозирования КРС 1 типа [30].

Цистатин С. Цистатин С свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется эпителиальными клетками канальцев, где он затем катаболизируется. Lassus и др. оценили отношение риска в 3,2 для одногодичной смертности при повышенных уровнях данного маркера. Более того, среди пациентов с высокими показателями мозгового натрийуретического пропептида и цистатина С одногодичная смертность достигала 48,7% [31]. Arimoto и др. показали, что повышенный уровень цистатина С является предиктором смерти или повторной госпитализации у больных ОДСН [32]. Кроме того, Manzano-Fernandez и др. выявили, что высокий титр цистатина С является независимым фактором для смертности в течение двух лет или повторной госпитализации по сравнению с креатинином сыворотки крови и расчетной СКФ по формуле The Modification of Diet in Renal Disease [33]. Таким образом, цистатин С в сочетании с другими биомаркерами выступает предвестником снижения функции почек и является неблагоприятным прогностическим маркером при СН.

Лечение.

Диуретики. Петлевые диуретики являются одним из главных средств при лечении пациентов КРС 1 типа. В исследовании Dose Optimization Strategies Evaluation (DOSE) были изучены различные схемы дозирования введения диуретиков. Среди пациентов ОДСН не было достоверных различий в динамике симптомов или в изменении функции почек при внутривенном болюсном или продолжительной инфузии диуретиками [34]. В клинической практике, если при лечении петлевыми диуретиками не достигается целевого диуреза, возможно добавление в терапию диуретиков второй линии. К сожалению, отсутствуют достоверные данные по оптимальному выбору диуретика второй линии (хлортиазид или метолазон).

Инотропные средства. Инотропные средства, такие как добутамин или милринон, могут использоваться для улучшения почечной перфузии при КРС 1 типа путем увеличения сердечной функции. К сожалению, для широкой реализации данного подхода в лечении КРС 1 типа объективные данные ограничены. Исследование OPTIME-HF [35] не показало улучшения почечной функции при лечении милриноном. В исследовании

SURVIVE [36], несмотря на первоначальное снижение уровня в плазме В-типа натрийуретического пептида у пациентов в группе левосимендана по сравнению с пациентами в группе добутамина, левосимендан достоверно не снизил смертность от всех причин в течение 180 дней и не повлиял на вторичные клинические исходы. Тем не менее, при выраженном снижении сердечного выброса инотропные средства могут быть использованы для лечения КРС 1 типа, но их следует использовать с осторожностью в связи с повышенным риском летальных аритмий.

Дофамин. В настоящее время хорошо изучено применение низких доз дофамина при ОДСН для стимуляции D1 и D2 рецепторов и как следствие увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза. Однако нет убедительных доказательств рутинного использования дофамина в лечении КРС 1 типа. В исследовании DAD-HF I [37] применение низких доз фуросемида в сочетании с низкими дозами дофамина в сравнении с высокими дозами фуросемида не было обнаружено различий в длительности пребывания в стационаре, 60-дневной смертности и частоте повторных госпитализаций. Однако было выявлено улучшение почечной дисфункции в группе, где использовалось сочетание низких доз фуросемида с низкими дозами дофамина. В то же время в исследовании ROSE [38] пациентов ОДСН при лечении дофамина в сравнении с плацебо не обнаружено различий в диурезе и почечной функции.

Несиритид. Несиритид, рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид, был исследован как способ увеличения диуреза через натрийуретический эффект в работе BNP-CARDS. В данном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом клиническом изыскании несиритид не влиял на почечную функцию у пациентов ОДСН [39]. В аналогичном исследовании ASCEND-HF, в котором изучали более 7000 пациентов ОДСН, 3496 пациентов получали несиритид и 3511 пациентов получали плацебо. Лечение несиритидом не улучшало функцию почек и не влиял на повторную госпитализацию или на 30 дневную смертность [40]. Таким образом, несиритид не показал достоверные ренопротективные эффекты при ОДСН.

Антагонисты A1 аденозиновых рецепторов. В некоторых работах было изучено применение антагонистов аденозиновых рецепторов для предупреждения аденозин-опосредованной вазоконстрикции почечных сосудов при ОДСН. В небольшом двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании изучили

лечение ролофиллином, антагонистом А-1 аденозиновых рецепторов, у больных ОДСН. Лечение ролофиллином увеличило диурез на первый день и положительно повлияло на функцию почек на второй день [41]. В другом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании PROTECT оценили влияние ролофиллина на функцию почек у 1356 больных ОДСН, у которых клиренс креатинина колебался от 20 до 80 мл/мин. В данном изыскании терапия ролофиллином не оказало достоверного эффекта на функцию почек, но ролофиллин привел к значительному снижению веса по сравнению с плацебо [42,43]. Также в работе REACH-UP использование ролофиллина не показало положительных результатов на функцию почек у больных ОДСН [44]. Таким образом, лечение ролофиллином не влияет на исходы у больных КРС 1 типа.

Ультрафильтрация. Другим методом лечения при КРС 1 типа является механическое удаление соли и воды с помощью ультрафильтрации. В исследовании UNLOAD выявлено, что ультрафильтрация эффективней снижает вес больных и удаляет жидкость, чем использование внутривенного диуретика. Кроме того, применение ультрафильтрации снижает частоту повторных госпитализаций в течение 90 дней [45]. Однако, в исследовании CARESS-HF не было различий в удалении жидкости и частоты повторных госпитализаций в течение 90 дней между ультрафильтрацией и фармакологическими средствами [46]. Различные результаты вышеописанных исследований можно объяснить тем, что в исследовании CARESS-HF медикаментозная терапия была более агрессивной, а в исследовании UNLOAD использование ультрафильтрации начиналось раньше. Два проведенных мета-анализа сравнили применение ультрафильтрации и лекарственных средств у пациентов ОДСН. В результате ультрафильтрация оказалась более эффективной в удалении жидкости, чем медикаментозная терапия, но не улучшила частоту повторных госпитализаций и смертности [47, 48]. Результаты данных исследований в сочетании с риском кровотечений при использовании антикоагулянтов ограничивают рутинное применение ультрафильтрации для лечения КРС 1 типа.

Заключение.

Нарушенная почечная функция является независимым и достоверным фактором неблагоприятного прогноза у пациентов сердечной недостаточностью. Применение новых биомаркеров почечного повреждения ограничено, в связи с их высокой стоимостью. К сожалению, в настоящее

время современные методы лечения не улучшают прогноз пациентов, вызывая необходимость новых исследований по разработке методов лечения КРС 1 типа.

Литература:

1. G. M. Virzi, S. Day, M. Cal et al. Heart–kidney cross-talk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit Care* 2014; 18(1): 201.
2. G. Viswanathan, S. Gilbert. The cardiorenal syndrome: making the connection. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 283137.
3. C. Ronco, M. Cicoira, P. A. McCullough. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological cross-talk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1031–1042.
4. C. Ronco, M. Haapio, A.A. House et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–1539.
5. M. Haase, C. Muller, K. Damman et al. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182: 99–116.
6. Y. Ismail, Z. Kasmikha, H.L. Green et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 18–25.
7. K. W. Prins, T. Thenappan, J. S. Markowitz et al. Cardiorenal syndrome type 1: renal dysfunction in acute decompensated heart failure. *J Clin Outcomes Manag* 2015; 22: 443–454.
8. G. C. Fonarow, K. F. Adams, W. T. Abraham et al. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572–80.
9. B. B. Newsome, D. G. Warnock, W. M. McClellan et al. Longterm risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 609–16.
10. A. Goldberg, E. Kogan, H. Hammerman et al. Impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney Int* 2009; 76: 900–6.
11. Z. Eren, O. Ozveren, E. Buvukoner et al. A single-centre study of acute Cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 168–176.
12. G. M. Virzi, A. Clementi, A. Brocca et al. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1. *Cardiorenal Med* 2014; 4:103–112.
13. S. Bhandari, P. Jain. Management of acute coronary syndrome in chronic kidney disease. *J Assoc Physicians India* 2012; 60: 48–51.

14. M. Givertz, J.R. Teerlink, N.M. Albert et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail* 2013; 19: 371–389.
15. G. Lazaros, D. Tsiachris, D. Tousoulis et al. In-hospital worsening renal function is an independent predictor of one-year mortality. *Am Heart Journal* 2010; 160: 1065–1071.
16. A. P. Amin, J. A. Spertus, K. J. Reid et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J* 2010; 160: 1065–1071.
17. A. Granfeldt. Organ dysfunction following regional and global ischemia/reperfusion. Intervention with postconditioning and adenosine. *Dan Med J* 2012; 59: B4496.
18. M. J. Hsieh, Y. C. Chen, C. C. Chen et al. Renal dysfunction on admission, worsening renal function, and severity of acute kidney injury predict 2-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77: 2017–223.
19. Y. Yang, Y. Wang, Z. Shi et al. Association of E/E' and NT-proBNP with Renal Function in Patients with Essential Hypertension. *PLoS One* 2013; 8(1): e54513.
20. R. T. Cole, A. Masoumi, F. Triposkiadis et al. Renal dysfunction in heart failure. *Med Clin North Am* 2012; 96: 955–974.
21. S. M. Udani, J. L. Koyner. The effects of heart failure on renal function. *Cardiol Clin* 2010; 28: 453–465.
22. A. Ahmed, M.W. Rich, P.W. Sanders et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393–398.
23. V. Carubelli, C. Lombardi, E. Gorga et al. Cardiorenal interactions. *Heart Fail Clin* 2016; 12: 335–347.
24. D. N. Cruz. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 56–66.
25. M. Jessup, M. R. Costanzo. The cardio-renal syndrome: do we need a change in strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 597–9.
26. G. M. Virzi, R. Torregrossa, D.N. Cruz et al. Cardiorenal syndrome type 1 may be immunologically mediated: A pilot evaluation of monocyte apoptosis. *Cardiorenal Med* 2012; 2:33–42.
27. G. M. Virzi, A. Clementi et al. Oxidative stress: Dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 391790.
28. E. Cho, M. Kim, Y. S. Ko et al. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:2766–78.
29. P. Devarajan. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15:419–28.
30. C. Soyler, M. D. Tanriover, S. Asciglu et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict acute kidney injury in acute decompensated heart failure patients. *Ren Fail* 2015; 37:772–776.
31. J. Lassus, V. P. Harjola, R. Sund et al. FINN-AKVA Study group. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007; 28:1841–1847.
32. T. Arimoto, Y. Takeishi, T. Niizeki et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11:595–601.
33. S. Manzano-Fernandez, M. Boronat-Garcia, M. D. Albaladejo-Oton et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103:1753–1759.
34. G. M. Felker, K. L. Lee, D. A. Bull et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:797–805.
35. A. K. Chung, P. S. Pang, G. C. Fonarow. Acute heart failure syndromes: Potential strategies to improve post-discharge outcomes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008; 10(4): 349–57.
36. A. Mebazaa, M. S. Nieminen, M. Packer et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883–1891.
37. G. Giamouzis, J. Butler, R. C. Starling et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: Results of the dopamine in acute decompensated heart failure (DAD-HF) trial. *J Card Fail* 2010; 16:922–930.
38. H. H. Chen, K. J. Anstrom, M. M. Givertz et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310:2533–2543.
39. R. M. Witteles, D. Kao, D. Christopherson et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1835–1840.
40. C. M. O'Connor, R. C. Starling, A. F. Hernandez et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32–43.
41. M. M. Givertz, B. M. Massie, T. K. Fields et al. CKI-201 and CKI-202 Investigators. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1551–1560.
42. B. M. Massie, C. M. O'Connor, M. Metra et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:1419–1428.

43. A. A. Voors, H. C. Dittrich, B. M. Massie et al. Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: Results from PROTECT (placebo-controlled randomized study of the selective adenosine A1 receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1899-1907.
44. S. S. Gottlieb, M. M. Givertz, M. Metra et al. The effects of adenosine A(1) receptor antagonism in patients with acute decompensated heart failure and worsening renal function: The REACH UP study. *J Card Fail* 2010; 16:714-719.
45. M. R. Costanzo, M. E. Guglin, M. T. Saltzberg et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675-83.
46. B. A. Bart, S. R. Goldsmith, K. L. Lee et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardio-renal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2296-2304.
47. B. Ebrahim, K. Sindhura, J. Okoroh et al. Meta-analysis of ultrafiltration versus diuretics treatment option for overload volume reduction in patients with acute decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104:417-425.
48. J. S. Kwong, C. M. Yu. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014; 172:395-402.