

Kardiorenalni sindrom

Cardiorenal syndrome

Ivan Bubić^{*1}, Luka Zaputović², Sanjin Rački¹

Sažetak. Smanjena bubrežna funkcija česta je u bolesnika sa zatajivanjem srca i obrnuto, bubrežni bolesnici često imaju popratnu bolest srca. To je dovelo do stvaranja koncepta kardiorenalnog sindroma (KRS) kao patofiziološkog poremećaja u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa. Dijeli se na pet podtipova ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku. KRS u kojem su primarno zahvaćeni srce i bubrezi nazivamo primarnim, a ako je njihova disfunkcija posljedica sustavnog zbivanja u organizmu, onda govorimo o sekundarnom KRS-u. Složeni patofiziološki mehanizmi tek su djelomice poznati, a aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, endotelna disfunkcija, aktivacija simpatičkog živčanog sustava i upala temeljne su značajke razvoja ovog sindroma. U ranoj dijagnostici KRS-a, osobito bubrežnog oštećenja, danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri, čije su vrijednosti povišene već kod blagog smanjenja bubrežne funkcije, daleko prije nego što dođe do porasta serumskog kreatinina. S obzirom na to da su bolesnici s KRS-om najčešće isključivani iz velikih kliničkih studija, ne postoje smjernice za liječenje ovog sindroma, stoga se u svakodnevnoj praksi najčešće služimo empirijskim liječenjem, a upravo zbog straha od pogoršanja bubrežne funkcije ovi bolesnici često ne dobivaju svu potrebnu terapiju. Prevencija nastanka KRS-a vrlo je važna s obzirom na to da nastanak KRS-a dovodi do nepotpuno reverzibilnih oštećenja srca i bubrega, povećane stope hospitalizacija te povećanog rizika od nastanka komplikacija, potreba za nadomjesnim liječenjem bubrežne funkcije i smrti. U ovom preglednom članku prikazali smo dosadašnje epidemiološke i patofiziološke spoznaje o KRS-u, kao i preporuke za njegovo liječenje i prevenciju.

Ključne riječi: biomarkeri, kardiovaskularni rizik, kronična bubrežna bolest, liječenje, prevencija, zatajivanje srca

Abstract. Renal dysfunction is often present in patients with heart failure, and vice versa, patients with kidney disease have often concomitant heart dysfunction. This has led to the concept of cardiorenal syndrome (CRS) as a pathophysiological disorder in which dysfunction of one organ induces dysfunction in the other. It is subdivided into five subtypes depending on the primacy of organ dysfunction and the time-frame of the syndrome. CRSs in which heart and kidney are primary involved are named primary, and CRS in which systemic conditions lead to simultaneous injury of heart and kidney are named secondary CRS. Involved complex pathophysiological mechanisms are poorly understood. Renin-angiotensin-aldosterone system activation, endothelial dysfunction, sympathetic system activation and inflammation are the fundamental principles in the development of this syndrome. In the early diagnosis of renal dysfunction in CRS, new protein biomarkers are used, whose values have increased already at a mild renal impairment, far before an increase of serum creatinine. Since patients with CRS are often excluded from large clinical trials, we do not have guidelines for the treatment of this syndrome. In every-day practice we usually employ empirical treatment. Based on the concern of worsening kidney function, patients with CRS often do not receive appropriate medication. Prevention of CRS is of enormous importance because this syndrome is not completely reversible and are associated with higher hospitalization rate, complicated procedures, need for renal replacement therapy, and death. Current epidemiological and pathophysiological knowledge about CRS, as well as recommendations for its treatment and prevention are reviewed.

Key words: biomarkers, cardiovascular risk, chronic kidney disease, heart failure, management, prevention

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

²Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 10. 4. 2010.

Prihvaćeno: 21. 7. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Doc. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.**

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Stržića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: ibubic@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Srce i bubrezi organi su koji zajedničkim djelovanjem reguliraju krvni tlak, tonus krvnih žila, diurezu, natriurezu, homeostazu elektrolita i tekućina te perfuziju perifernih tkiva. Oba su organa bogata endotelom i oba imaju i endokrine funkcije; srce stvara natriuretske peptide, a bubrezi renin, aktivni oblik vitamina D3 i eritropoetin. Stoga ne čudi što disfunkcija jednog organa može dovesti do oštećenja i disfunkcije drugog. Promjene u renin-

Kardiorenalni sindrom (KRS) patofiziološki je poremećaj funkcije srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog može dovesti do disfunkcije drugog organa. Postoji 5 podtipova KRS-a – akutni i kronični kardiorenalni i renokardijalni sindrom te sekundarni u sklopu sustavnih bolesti. Aktivacija RAS sustava, simpatikusa, endotelna disfunkcija i upala pokretači su sindroma.

-angiotenzin-aldosteronskom sustavu (RAAS), neravnoteža između dušikova oksida (NO) i reaktivnih kisikovih radikala (ROS), aktivacija simpatičkog živčanog sustava i upala temeljne su poveznice koje vode k razvoju disfunkcije obaju organa.

Dobro je poznato da čak i blago smanjenje bubrežne funkcije, neovisno o prisustvu drugih čimbenika rizika, značajno povećava rizik od ukupnog kardiovaskularnog pobola i smrtnosti¹. Albuminurija i snižena stopa glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) neovisni su čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti² te je stoga preporuka za njihovo određivanje uvrštena u smjernice za liječenje arterijske hipertenzije, zatajivanja srca (ZS) i akutnog koronarnog sindroma (AKS). Smanjenje bubrežne funkcije povezano je s lošijim ishodima akutnog koronarnog sindroma³, perkutane koronarne intervencije⁴, kardiokirurških premosnica⁵ i fibrinolitičke terapije⁶.

S druge strane, smrt od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) je 10 – 20 puta veća od njihovih vršnjaka u općoj populaciji⁷. U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB) prevalencija hipertrofije lijeve klijetke iznosi oko 75 %, a ishemijske bolesti

srca oko 40 %⁸. Oko polovice bolesnika sa ZSBB dobije infarkt miokarda unutar 2 godine od započinjanja liječenja hemodijalizom, a mortalitet je visok⁹.

Dakle, mnogi bolesnici sa ZS imaju predležicu disfunkciju bubrega i obrnuto, mnogi bolesnici s disfunkcijom bubrega skloni su nastanku ZS. Te su činjenice dovele do koncepta nastanka kardiorenalnog sindroma (KRS).

DEFINICIJA KARDIORENALNOG SINDROMA

Pojam kardiorenalnog sindroma prvi put upotrijebljen je 1951. godine¹⁰, a krajem prošlog stoljeća naglo se povećao broj znanstvenih radova koji se bave ovom problematikom. Nacionalni institut za srce, pluća i krv (*National Heart, Lung and Blood Institute*) pri Nacionalnom institutu za zdravlje SAD-a osnovao je u kolovozu 2004. godine radnu skupinu čiji je cilj bio istražiti dotadašnje spoznaje o povezanosti kardiovaskularnog sustava i bubrega. Tada je KRS definiran kao "stanje u kojem su terapijski postupci u liječenju kroničnog ZS ograničeni daljnjim pogoršanjem bubrežne bolesti"¹¹. Iste godine Heywood definira ovaj sindrom kao "umjerenu ili znatnu disfunkciju bubrega koja postoji ili se razvija tijekom liječenja bolesnika s dekompenziranim ZS"¹². Na svjetskom nefrološkom kongresu 2008. godine Ronco i sur. pokazali su dvosmjernu povezanost disfunkcije srca i bubrega i predložili današnju definiciju i podjelu KRS-a¹³. KRS se definira kao složeni patofiziološki poremećaj srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa. Ova definicija proširena je daljnjom podjelom KRS-a na pet podtipova ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku sindroma (tablica 1).

EPIDEMIOLOGIJA KARDIORENALNOG SINDROMA

Određivanje epidemioloških podataka za KRS problematično je iz više razloga. Kao prvo, bolesnici s uznapredovalom KBB-om uglavnom su isključivani iz studija koje su se bavile ZS i obrnuto. Kao drugo, malo je studija koje su izravno ispitala povezanost disfunkcije srca i bubrega, a velika većina njih su opservacijske, retrospektivne

Tablica 1. Klasifikacija kardiorenalnog sindroma**Table 1.** Classification of Cardiorenal Syndrome

KARDIORENALNI SINDROM
Složeni patofiziološki poremećaj srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa.
TIP 1 – AKUTNI KARDIORENALNI SINDROM
Akutno pogoršanje srčane funkcije (npr. kardiogeni šok ili akutno pogoršanje kronične dekompenzacije srca) koje dovodi do disfunkcije bubrega.
TIP 2 – KRONIČNI KARDIORENALNI SINDROM
Kronična abnormalnost srčane funkcije (npr. kronično zatajenje srca) koja dovodi do progresivne kronične bubrežne bolesti.
TIP 3 – AKUTNI RENOKARDIJALNI SINDROM
Naglo pogoršanje bubrežne funkcije (npr. akutno zatajenje bubrega ili glomerulonefritis) koje dovodi do akutnih poremećaja srčane funkcije (npr. zatajenje srca, aritmije, plućni edem).
TIP 4 – KRONIČNI RENOKARDIJALNI SINDROM
Kronična bubrežna bolest (npr. kronični glomerulonefritis) koja pridonosi smanjenju srčane funkcije, hipertrofiji klijetki i/ili povećava ukupni kardiovaskularni rizik.
TIP 5 – SEKUNDARNI KARDIORENALNI SINDROM
Sustavni poremećaj (npr. šećerna bolest, sepsa) koji dovodi do disfunkcije oba organa.

post-hoc analize velikih baza podataka ili sekundarne analize kliničkih ispitivanja lijekova¹⁴. Kao treće, podaci dobiveni iz opservacijskih studija pokazuju da kronično ZS i KBB često koegzistiraju. Dakle, postoje velika preklapanja između tipa 1 i 3 te tipa 2 i 4 KRS-a, što često stvara problem u određivanju koje je od ta dva stanja primarno, a koje sekundarno. Nadalje, velike baze podataka obično svrstavaju bolesnike u populaciju s obzirom na prisustvo jedne bolesti (npr. kronično ZS) i onda procjenjuju prevalenciju ili incidenciju druge (npr. KBB).

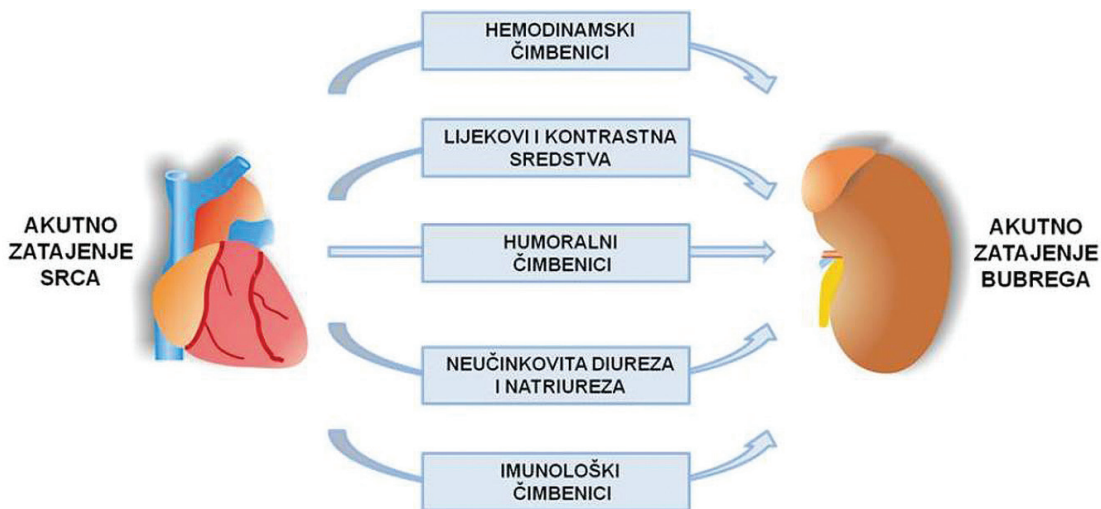
Radovi američke i engleske skupine autora pokazali su da je u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajenja srca 47 % imalo pogoršanje bubrežne funkcije unutar prva 3 dana¹⁵, a 50 % unutar 4 dana od hospitalizacije¹⁶. Dvije velike opservacijske studije pokazale su da se 70 – 90 % pogoršanja bubrežne funkcije događa unutar prvog tjedna od hospitalizacije^{16,17}.

Analiza podataka ADHERE registra (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), s preko 100.000 bolesnika hospitaliziranih zbog ZS, pokazala je da se tipični bolesnik sa ZS nalazi u trećoj fazi KBB-a¹². Na dan prijama u bolnicu oko 24 % bolesnika imalo je blagu, oko 43 % umjerenu, a oko 13 % tešku disfunkciju bubrega. Nadalje, povećanje razine serumskog kreatinina za 25 % ili više od početnih vrijednosti pokazao se kao specifičan pokazatelj lošijeg kliničkog ishoda. U

predviđanju neželjenih ishoda u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog zatajenja srca, pogoršanje bubrežne funkcije pokazalo se značajnijim od početne razine funkcije bubrega¹⁴. Retrospektivne analize studija SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) i PRIME-II (*Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy*) pokazale su da je GFR čak snažniji pretkazivač smrtnosti od istisne frakcije lijeve klijetke^{18,19}.

U populaciji bolesnika s AKS-om već male promjene serumskog kreatinina povećavaju rizik od nastanka zatajavanja srca, ponovnog AKS-a i moždanog udara²⁰. Nadalje, vjerojatnost razvoja ZSBB veća je u bolesnika s AKS koji su tijekom hospitalizacije imali poremećaj bubrežne funkcije²¹.

Opservacijski podaci pokazali su učestalost i vrstu kardijalnih ishoda u populaciji bolesnika s KBB¹⁴. Čak 80 % bolesnika u ZSBB ima srčanu disfunkciju pri započinjanju nadomjesne terapije bubrežne funkcije²². Stariji bolesnici, dijabetičari i oni koji su bili dulje na nadomjesnoj terapiji (> 3,7 godina) imaju veću prevalenciju kardiovaskularnih događaja. Njih 40 % hospitalizira se zbog kardiovaskularne bolesti, od čega 42,7 % zbog ishemijske bolesti srca. Prevalencija kardiovaskularnih bolesti povezana je sa stupnjem KBB. Analiza podataka iz NHANES II (*National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study*) studije pokazala je da prevalencija kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s GFR > 90 ml/min/1.73m² iznosi 4,5 %, u onih s GFR



Slika 1. Patofiziološki mehanizmi akutnog kardiorenalnog sindroma (prilagođeno prema referenci 13).

Figure 1. Pathophysiological mechanism of acute cardiorenal syndrome (modified according to reference 13).

između 70 – 89 ml/min/1.73m² 7,9 %, a u bolesnika s GFR ispod 70 ml/min/1.73m² 12,9 %²³. Burton i sur. pokazali su u nedavno objavljenom radu da i kronična dijaliza može dovesti do srčane disfunkcije i pridonijeti njezinoj progresiji²⁴.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI KARDIORENALNOG SINDROMA

Patofiziološki mehanizmi međusobne interakcije disfunkcije srca i bubrega veoma su složeni i još uvijek nepotpuno razjašnjeni. Slabljenje srčane funkcije kao pumpe smanjuje perfuziju tkiva i organa, pa tako i bubrega, što onda dovodi do aktivacije RAAS-a, retencije soli i tekućine i aktivacije simpatičkog živčanog sustava. No, ovaj jednostavan mehanizam samo je djelić složene slagalice u nastanku KRS-a.

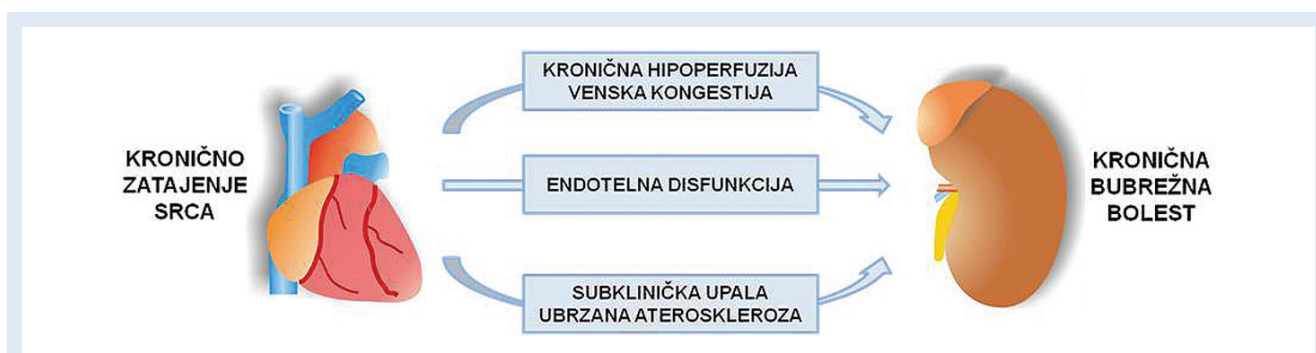
Tip 1 – akutni kardiorenalni sindrom

Ovaj tip KRS-a nastaje zbog akutnog ZS ili dijagnostičko-terapijskih postupaka kao što su koronarografija, sa ili bez perkutane koronarne intervencije i kardiokirurški zahvati. Akutno ZS definira se kao naglo, *de novo* nastalo ZS ili pogoršanje od ranije postojećeg ZS koje zahtijeva potrebu za hitnom terapijom. Dijeli se u 6 podtipova: pogoršanje kroničnog ZS, kardiogeni plućni edem, hipertenzivno ZS, kardiogeni šok, izolirano desnostrano ZS i zatajenje srca u AKS²⁵. Prvi patofiziološki mehanizam u

nastanku tipa 1 KRS-a je već spomenuta smanjena perfuzija bubrega zbog smanjenog minutnog volumena i aktivacija RAAS-a (slika 1). Akutna disfunkcija bubrega češće se javlja u bolesnika sa sistoličkim nego dijastoličkim zatajenjem srca, a u bolesnika u kardiogenom šoku njezina je incidencija preko 70 %²⁶. Drugi važan mehanizam je smanjen odgovor ili rezistencija na terapiju diureticima do čega vjerojatno dolazi zbog povećane retencije natrija²⁷. Uz to, primjena visokih doza diuretika dodatno može pogoršati bubrežnu funkciju. Nadalje, primjena kontrastnih sredstava tijekom dijagnostičkih ili terapijskih zahvata na srcu može dovesti do kontrastne nefropatije i daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije²⁸. Aktivirani monociti i druge upalne stanice putem svojih citokina dovode do oštećenja endotela te aktivacije kaspaza i posljedične apoptoze stanica srca i bubrega¹³.

Tip 2 – kronični kardiorenalni sindrom

Kronični KRS posljedica je kroničnog ZS koje dovodi do progresivnog oštećenja bubrežne funkcije (slika 2). Zatajivanje srca definira se kao klinički sindrom koji nastaje zbog privremene ili trajne nesposobnosti srca da osigura adekvatnu perfuziju tkiva i organa, uz prisustvo simptoma i znakova karakterističnih za ZS te objektivnih dokaza o strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima srca u mirovanju²⁵. Kronično ZS karakterizirano je



Slika 2. Patofiziološki mehanizmi kroničnog kardiorenalnog sindroma (prilagođeno prema referenci 13).

Figure 2. Pathophysiological mechanism of chronic cardiorenal syndrome (modified according to reference 13).

dugotrajnim smanjenjem perfuzije bubrega. Iako bolesnici s nižom GFR imaju viši NYHA (*New York Heart Association*) funkcionalni razred, ne postoji povezanost između veličine istisne frakcije lijeve klijetke i GFR-a²⁹, a smanjenje bubrežne funkcije podjednako je i u bolesnika sa sistoličkim i dijastoličkim ZS. Rezultati studije ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) pokazali su povezanost tlaka u desnom atriju i razine serumskog kreatinina³⁰, što upućuje na važnost venske kongestije bubrega u nastanku KRS-a. Povećanje tlaka u bubrežnoj veni dovodi do povećanja intrakapsularnog i peritubularnog tlaka što onda dovodi do narušavanja funkcije tubula i do smanjenja GFR-a. Prekomjerno stvaranje i otpuštanje vazokonstriktornih čimbenika, poput adrenalina, angiotenzina i endotelina, te smanjena osjetljivost i/ili smanjeno otpuštanje endogenih vazodilacijskih čimbenika, npr. natriuretskih peptida (NP) i NO, osnova su neurohumoralnih poremećaja koji dovode do oštećenja bubrega. Nadalje, lijekovi koji se primjenjuju u liječenju kroničnog srčanog zatajenja mogu dovesti do hipovolemije i hipotenzije (diuretici, inhibitori RAAS-a) te na taj način pogoršati bubrežnu funkciju³¹.

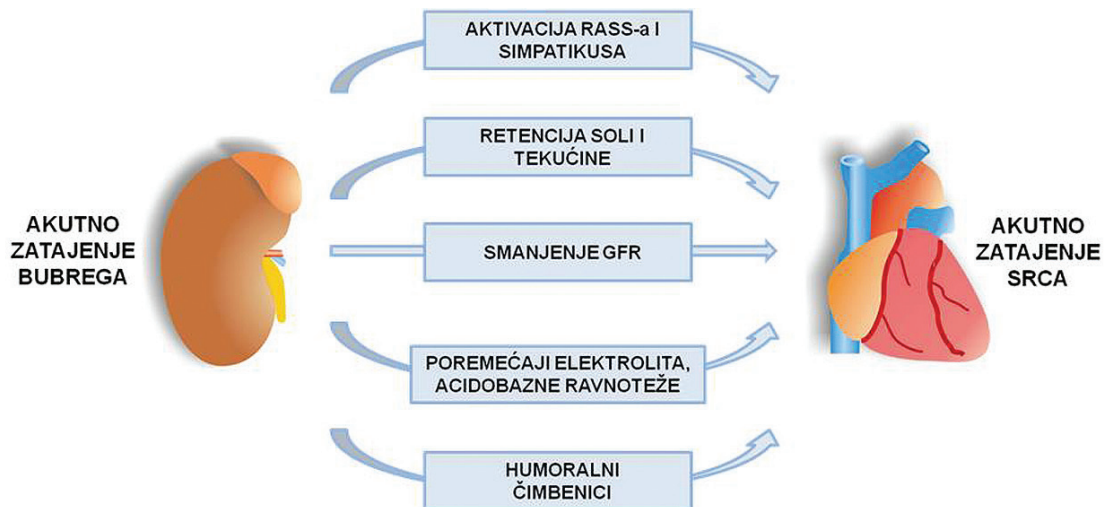
Tip 3 – akutni renokardijalni sindrom

Akutni renokardijalni sindrom (RKS) karakteriziran je stanjima u kojim akutno, naglo nastalo, pogoršanje bubrežne funkcije dovodi do oštećenja funkcije srca. Akutno bubrežno zatajenje (ABZ) klinički je sindrom obilježen iznenadnim (unutar 48 h) smanjenjem bubrežne funkcije, koje se definira kao apsolutni porast serumskog kreatinina

≥ 26,4 μmol/l ili porast ≥ 50 % od početnih vrijednosti ili smanjenim izlučivanjem urina (< 0,5 ml/kg/h dulje od 6 sati)³². Do ABZ mogu dovesti brojne glomerularne i tubularne bolesti, akutni pijelonefritis, hipoperfuzija bubrega te opstrukcija urinarnog sustava. ABZ dovodi do akutnog poremećaja rada srca na nekoliko načina, a točan slijed događaja još je uvijek nepoznat. Aktivacija RAAS-a i simpatikusa dovodi do retencije tekućine i povećanog sustavnog perifernog vaskularnog otpora što pridonosi razvoju plućnog edema (slika 3). Jedna od specifičnih situacija koja dovodi do aktivacije RAAS-a je bilateralna stenoza bubrežnih arterija (ili unilateralna stenoza u slučaju postojanja samo jednog bubrega). Retencija soli i vode pogoduje i nastanku hipertenzije s posljedičnim povećanim tlačnim opterećenjem srca te dijastoličkom ZS³³. Hiperkalijemija pogoduje nastanku aritmija, a uremija može dovesti do perikarditisa te nakupljanja čimbenika koji deprimiraju miokard i smanjenja njegove kontraktilnost. Metabolička acidoza uzrokuje plućnu vazokonstrikciju, povećava plućni vaskularni otpor i na taj način pridonosi nastanku desnostranog SZ. Ona također ima i negativan inotropni učinak te zajedno s poremećajem ravnoteže elektrolita pridonosi povećanom riziku za nastanak aritmija³⁴. U konačnici i ishemija bubrega *per se* dovodi do aktivacije upalnih čimbenika i apoptoze koji mogu poremetiti srčanu funkciju¹³.

Tip 4 – kronični renokardijalni sindrom

Kronični RKS nastaje kao posljedica KBB-a koja dovodi do slabljenja srčane funkcije, hipertrofije lijeve klijetke i/ili povećanja ukupnog kardiova-



Slika 3. Patofiziološki mehanizmi akutnog renokardijalnog sindroma (prilagođeno prema referenci 13).

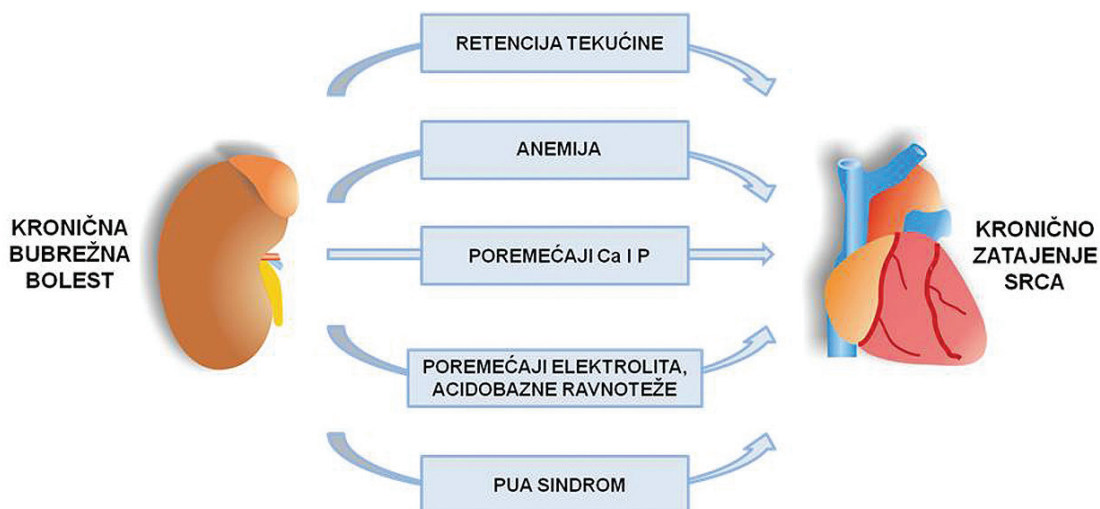
Figure 3. Pathophysiological mechanism of acute renocardial syndrome (modified according to reference 13).

RAAS – rennin-angiotenzin-aldosteronski sustav

GFR – stupanj glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*)

skularnog rizika. Kronična bubrežna bolest definirana je kao oštećenje bubrega i/ili smanjenje GFR u trajanju duljem od tri mjeseca. Važnu ulogu u patofiziologiji kroničnog RKS-a imaju čimbenici rizika koji pogoduju nastanku ishemijske bolesti srca, kroničnog ZS i hipertrofije lijeve klijetke. Osim općih čimbenika rizika (dob, muški spol, arterijska hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, pretilost, pušenje, menopauza), važnu ulogu imaju i specifični, tzv. uremijski čimbenici rizika. Prvi od njih je mikroalbuminurija koja predstavlja biljeg oštećenja endotela. Pojava mikroalbuminurije (30 – 300 mg dU) smatra se neovisnim čimbenikom napredovanja bubrežnog oštećenja i kardiovaskularnim čimbenikom rizika³⁵. Daljnje napredovanje bubrežnog oštećenja karakterizirano je pojavom makroalbuminurije ili klinički manifestne proteinurije. Anemija bubrežne bolesti dovodi do periferne ishemijske, vazodilatacije i hipotenzije, što ima za posljedicu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (vazokonstrikcija, tahikardija, povećanje minutnog volumena srca) te aktivaciju RAAS-a s retencijom soli i vode i povećanjem volumena izvanstanične tekućine (slika 4). Dugotrajno povećanje volumnog i tlačnog opterećenja srca na koncu dovodi do njegova zatajavanja, a zbog periferne vazokonstrikcije i vazokonstrikcije eferentne arteriole (angiotenzin

II), smanjuje se protok krvi kroz bubrege i dolazi do daljnjeg pada GFR-a. Poremećaji mineralnog metabolizma, poglavito hiperparatireoidizam, hiperkalcemija i hiperfosfatemija te povećani umnožak CaxP, također mogu dovesti do oštećenja srčane funkcije³⁶. Opservacijske studije pokazale su da je hiperfosfatemija u vezi s većom smrtnošću te da uspješna kontrola hiperfosfatemije dovodi do regresije hipertrofije lijeve klijetke u bolesnika na hemodijalizi³⁷. U novije vrijeme sve je više dokaza o značaju snižene aktivacije vitamin D receptora (VDR), ne samo u nastanku sekundarnog hiperparatireoidizma, već i kao čimbenika kardiovaskularnog rizika. Primjenom aktivatora VDR-a (paricalcitol) u bolesnika na hemodijalizi došlo je do smanjenja ukupne i kardiovaskularne smrtnosti za 20 %, neovisno o razinama kalcija, fosfora i paratireoidnog hormona³⁸. Povišen izvanstanični volumen, kao i intradijalitička hipotenzija, također su čimbenik rizika s utjecajem na srčanu funkciju zbog hemodinamskih promjena. Pothranjenost, upala i ateroskleroza vrlo su često prisutni u bolesnika sa ZSBB. Svako od ovih stanja povezano je s povećanim rizikom kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, a istodobna prisutnost sva tri stanja (PUA sindrom) povećava kardiovaskularni rizik za 50 %³⁹.



Slika 4. Patofiziološki mehanizmi kroničnog renokardijalnog sindroma (prilagođeno prema referenci 13).

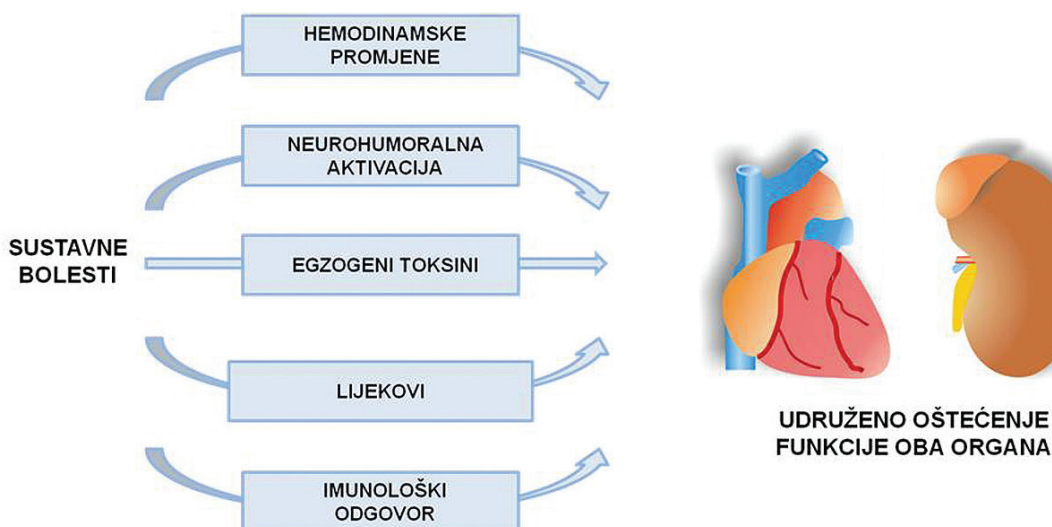
Figure 4. Pathophysiological mechanism of chronic renocardial syndrome (modified according to reference 13).

PUA Sindrom – Sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze

Tip 5 – sekundarni kardiorenalni sindrom

Velik broj akutnih ili kroničnih sustavnih bolesti, kao npr. sepsa, vaskulitisi, šećerna bolest, sustavni eritemski lupus, sarkoidoza, može dovesti do istodobnog oštećenja srca i bubrega (slika 5). Patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak ovog tipa KRS-a najmanje su razjašnjeni. Sepsa predstavlja prototip stanja koje može dovesti do akutnog obli-

ka KRS-a tipa 5. Približno od 11 do 64 % bolesnika u sepsi razvija ABZ, a morbiditet i mortalitet značajno je viši u toj skupini bolesnika⁴⁰. Jedan od mogućih mehanizama oštećenja oba organa je povećana razina čimbenika nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*, TNF) te ostalih proupalnih medijatora⁴¹. Oštećenje srčane funkcije i smanjenje minutnog volumena može dalje pogoršati bu-



Slika 5. Patofiziološki mehanizmi sekundarnog kardiorenalnog sindroma (prilagođeno prema referenci 13).

Figure 5. Pathophysiological mechanism of secondary cardiorenal syndrome (modified according to reference 13).

brežnu funkciju i obrnuto, razvoj ABZ može dovesti do zatajenja srca. Na taj način nastaje *circulus viciosus* koji je poguban za oba organa.

BIOMARKERI U KARDIORENALNOM SINDROMU

Kardiorenalni biomarkeri značajni su u određivanju tipova KRS-a, a mogu nam poslužiti i kao pomoć u odluci pri započinjanju terapije i procjene njezine učinkovitosti. Rana dijagnoza bubrežne disfunkcije u bolesnika s bolestima srca od neprocjenjiva je značaja. Najviše korišten biomarker bubrežne disfunkcije je razina serumskog kreatinina. No, do njegovog porasta dolazi prekasno, u času kad je već nastupilo znatno oštećenje bubrega, stoga se danas prednost daje novim biomarkerima bubrežnog oštećenja.

Cistatin C je inhibitor cistein proteaze, a stvara se u svim stanicama s jezgrom. Iz organizma se odstranjuje bubrezima i to na način da prolazi glomerularnu membranu te se potom sav reapsorbira i razgradi u proksimalnim tubulima. Značajno je da na njegovu razinu ne utječu spol, dob, rasa, mišićna masa, infekcije, upale ni maligne bolesti. Njegova uloga kao biomarkera ABZ do sada je uglavnom ispitivana u bolesnika nakon kardiokirurških zahvata te se pokazao vrlo osjetljivim pokazateljem već i malih promjena GFR⁴². Taglieri i sur. su pokazali da je ovaj biomarker neovisni prediktor neželjenih kardijalnih događaja u bolesnika

s AKS⁴³. Cistatin C bi mogao biti dobar pokazatelj kardiovaskularnog rizika u tipu 2 i 4 KRS-a.

NGAL (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) nalazi se u epitelu brojnih tkiva, između ostalog i bubrega. Do njegova porasta u serumu i urinu dolazi u stanjima infekcije, upale, ishemije i maligne transformacije⁴⁴. Porast NGAL u serumu i urinu, već dva sata nakon kardiokirurških zahvata, pokazao se značajnim prediktorom ABZ te vrlo dobro korelira s tijekom i kliničkim ishodima ABZ⁴². Također se pokazao i vrlo osjetljivim pokazateljem rane disfunkcije bubrega u bolesnika s kroničnim ZS⁴⁵, a dobro korelira i s razinom albuminurije i GFR⁴⁶.

KIM-1 (engl. *kidney injury molecule-1*) je transmembranski protein koji je pojačano ispoljen u proksimalnim tubulima bubrega kao odgovor na njihovo oštećenje ishemijskim ili toksičnim čimbenicima⁴⁷. Povećano izlučivanja KIM-1 urinom pokazao se kao dobar pokazatelj ranog oštećenja bubrega. Postoji još čitav niz specifičnih markera koji nam mogu poslužiti u otkrivanju rane disfunkcije bubrega, a navedeni su u tablici 2.

Natriuretske peptide (NP) stvaraju i otpuštaju kardiomiociti kao odgovor na povećanu napetost miokarda. Do sada su u ljudi opisana tri tipa NP-a, tip A, B i C (ANP, BNP i CNP). Tip C stvara se uglavnom u središnjem živčanom sustavu i endotelu krvnih žila te u minimalnoj količini u kardiomiocitima. Tip A i B se uglavnom stvaraju u kardiomiocitima

Tablica 2. Proteinski biomarkeri rane detekcije akutnog bubrežnog oštećenja¹³

Table 2. Protein Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury¹³

Biomarker	Pridružena ozljeda
Cystatin C	Ozljeda proksimalnog tubula
NGAL	Ishemija i nefrotoksičnost
KIM-1	Ishemija i nefrotoksičnost
NHI3	Ishemija, pre i postrenalno akutno zatajenje
Citokini (IL-6, IL-8, IL-18)	Nefrotoksičnost, odgođena funkcija grafta
Actin-actin depolimeraza F	Ishemija i odgođena funkcija grafta
α-GST	Ozljeda proksimalnog tubula, akutno odbacivanje
π-GST	Ozljeda distalnog tubula, akutno odbacivanje
L-FABP	Ishemija i nefrotoksičnost
Netrin-1	Ishemija i nefrotoksičnost, sepsa
Keratin-derivirani kemokin	Ishemija i odgođena funkcija grafta

GST – glutation S-transferaza, IL – interleukin, KIM – molekula ozljede bubrega (engl. *Kidney Injury Molecule*), L-FABP – L tip veznog proteina za masne kiseline (engl. *L-type fatty acid binding protein*), NGAL – S gelatinazom povezani lipokalin neutrofila (engl. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), NHI – natrij-hidrogen izmjenjivač.

pretklijetki i klijetki. Koriste se u dijagnostici i praćenju uspjeha terapije ZS te su se pokazali kao snažni prediktori mortaliteta u kardiovaskularnim bolestima, osobito BNP i njegova aminoterminalna izoforma NT-proBNP⁴⁸. Razina NT-proBNP-a također vrlo dobro korelira s GFR u bolesnika sa ZS⁴².

LIJEČENJE I PREVENCIJA KARDIORENALNOG SINDROMA

Malo je podataka dostupno o liječenju KRS-a budući da su takvi bolesnici najčešće isključivani iz velikih kliničkih studija. Udio osoba s KBZ u kojih se provodi primjerena promjena srčanožilnog rizika znatno je niža nego u općoj populaciji. Zbog bojazni da bi njihova primjena mogla dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, manje od 50 % bolesnika s KBZ i preboljenim infarktomiokarda prima preporučenu kombinaciju aspirina, beta-blokatora, ACE inhibitora i statina⁴⁰. Iako postoje smjernice za liječenje i ZS i KBB, ne postoje smjernice za liječenje bolesnika s KRS-om, stoga je 2010. godine održan konsenzus konferencija društva za kvalitetu akutne dijalize (engl. *Acute Dialysis Quality Initiative*, ADQI) s ciljem sažimanja dosadašnjih spoznaja o KRS-u i mogućnostima njegova liječenja⁵⁰. Slijedi prikaz samo nekih, najčešće primjenjivanih lijekova u liječenju zatajenja srca i bubrega.

Inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE) i blokatori angiotenzinskih receptora preporučuju se za liječenje akutnog i kroničnog KRS-a te kroničnog RKS-a. Ova skupina lijekova smanjuje smrtnost, dovodi do poboljšanja simptoma, podnošenja napora i kvalitete života bolesnika s kroničnim ZS. Oni također djeluju povoljno na remodeliranje klijetki, smanjuju proteinuriju te djeluju nefroprotektivno mijenjajući bubrežnu hemodinamiku i smanjujući filtracijsku frakciju. Primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora može dovesti do blagog, reverzibilnog pogoršanja bubrežne funkcije. Iako ne postoji apsolutna vrijednost serumskog kreatinina pri kojoj je njihova primjena kontraindicirana, smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje ZS, preporučuju vrijednost $\geq 220 \mu\text{mol/L}$. Nadalje, kontraindicirani su i kod vrijednosti serumskog K^+ $\geq 5 \text{ mmol/L}$ te u bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežnih

arterija. Pri primjeni ovih lijekova potrebno je pratiti laboratorijske parametre bubrežne funkcije, te je, ako se serumski kreatinin udvostruči u odnosu na početne vrijednosti ili premaši $265 \mu\text{mol/L}$, potrebno prepoloviti njihovu dozu, a kod vrijednosti $\geq 310 \mu\text{mol/L}$ preporučuje se njihovo ukidanje. Kod nastanka značajne hiperkalemije ($\geq 6 \text{ mmol/L}$) također se preporučuje njihovo ukidanje. Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora nije se pokazala učinkovita u smanjenju kardiovaskularnih

U ranoj dijagnostici KRS-a koriste se novi proteinski biomarkeri čije su vrijednosti povišene već kod blagog smanjenja bubrežne funkcije. Prevencija nastanka KRS-a vrlo je važna jer KRS dovodi do ireverzibilnih oštećenja srca i bubrega, povećane stope hospitalizacija, potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije i smrti. Rano je liječenje iznimno važno.

dogadaja, a može dovesti do većeg broja nuspojava⁵¹ te za sada ostaju rezervirani samo za bolesnike u NYHA III i IV funkcionalnom stadiju ZS.

Blokatori beta adrenergičkih receptora imaju značajnu ulogu u terapiji akutnog i kroničnog KRS-a te kroničnog RKS-a. Njihova primjena u bolesnika sa ZS smanjuje smrtnost, djeluje povoljno na remodelaciju klijetki te prevenira nastanak aritmija. Kontraindikacije za njihovu primjenu su astma, AV blok II i III stupnja te bradikardija. Mogu dovesti do hipotenzije i bradikardije.

Antagonisti aldosterona imaju svoje mjesto u liječenju kroničnog KRS-a i RKS-a. Njihova primjena također smanjuje mortalitet u bolesnika sa ZS te prevenira nastanak fibroze srca i krvnih žila. Kontraindicirani su kod istih vrijednosti serumskog kreatinina i K^+ kao i ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, te u slučaju da bolesnik već prima dvojnju blokadu RAAS-a (ACE inhibitori + blokatori angiotenzinskih receptora). Pri njihovoj primjeni potrebno je pratiti laboratorijske parametre bubrežne funkcije te razinu K^+ u serumu.

Retencija soli i vode u bolesnika s KRS-om često zahtijeva intenziviranu diuretsku terapiju. Tiazidski diuretici su u takvim stanjima neučinkoviti te se preporučuje primjena diuretika Henleove petlje (furosemid). Diuretici Henleove petlje jedina

su skupina lijekova koja se preporučuje u svih pet oblika KRS-a. Oni dovode do natriureze, eliminacije tekućine te održavaju diurezu. Prilikom njihove primjene potreban je oprez jer mogu dovesti do hipotenzije, hipokalijemije, hiponatrijemije i hiperuricemije. Učinkovitija je, i za bubrege poštenija, primjena diuretika u kontinuiranoj infuziji nego primjene visokih doza u bolusu. Moguć je i razvoj rezistencije na diuretike, što također treba imati na umu kod njihove primjene. U tom slučaju preporučuje se primjena ultrafiltracijskih metoda, iako dosadašnja istraživanja nisu dokazala učinkovitost ovih metoda na poboljšanje bubrežne funkcije.

Parenteralna primjena preparata željeza i lijekova koji stimuliraju eritropoezu (eritropoetini) preporučuje se u kroničnom KRS-u i RKS-u u svrhu korekcije anemije. Korekcija anemije olakšava podnošenje napora, poboljšava kvalitetu života bolesnika i djeluje povoljno na smanjenje hipertrofije lijeve klijetke. Primjena ovih lijekova nema utjecaj na smanjenje smrtnosti, s izuzetkom eritropoetina koji povećavaju preživljenje u bolesnika s KBZ-om. Iako se korekcija anemije rutinski ne primjenjuje u bolesnika sa ZS, primjena eritropoetina i preparata željeza poželjna je i u ovih bolesnika⁵². Pri tome je važno imati na umu da vrijednosti hemoglobina moraju biti unutar uskih granica za ovu populaciju bolesnika, dakle između 110-120 g/L.

U bolesnika sa ZS i posljedičnom disfunkcijom bubrega potrebno je isključiti potencijalno reverzibilne uzroke bubrežnog oštećenja kao što su hipotenzija, dehidracija, štetni učinci lijekova te renovaskularnu bolest. Najvažnije preventivne mjere za nastanak KRS-a u bolesnika sa ZS su: učinkovita kontrola krvnog tlaka, primjena neurohumoralnih inhibitora (ACE blokatori, blokatori angiotenzinskih receptora, antagonisti aldosterona, blokatori adrenergičkih receptora) te modifikacija čimbenika rizika ishemijske bolesti srca. Važna je i prevencija retencije tekućine primjenom smanjenog unosa kuhinjske soli te diuretika. Izbjegavanje nesteroidnih antireumatika, tiazolidinediona i drugih lijekova koji dovode do retencije soli i vode te adekvatna hidracija bolesnika prije kontrastnih pretraga, primjena najmanje moguće količine kontrastnih sredstava i primjena

izoosmolarnih kontrasta također imaju značajnu ulogu u prevenciji nastanka bubrežnog oštećenja. Važna je i edukacija bolesnika kojom se postiže bolja suradljivost u smislu redovitog praćenja tjelesne težine, održavanja dijete te redovitog uzimanja preporučene terapije. Prevencija i liječenje albuminurije, arterijske hipertenzije, uremije, mineralno-koštane bolesti i anemije te održavanje ravnoteže volumena izvanstanične tekućine ključne su mjere u sprječavanju nastanka KRS-a u bubrežnih bolesnika. Sekundarna analiza RENAL (*Reduction in Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) studije pokazala je smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika za 27 % u bolesnika s 50 %-tnim smanjenjem albuminurije⁵³. Osim primjene ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u tu se svrhu učinkovitom pokazala i primjena atorvastatina. Rezultati nedavno završene studije PLANET (*Prospective evaluation of proteinuria and renal function in non-diabetic patients with progressive renal disease*), prikazani na Europskom nefrološkom kongresu u Münchenu 2010. godine, pokazali su da atorvastatin, za razliku od rosuvastatina, značajno smanjuje proteinuriju u nedijabetičara s KBB te dovodi do poboljšanja GFR (de Zeeuw, D., nepublicirani rezultati). Sve je više dokaza i o učinkovitosti primjene aktivatora VDR u protekciji kardiovaskularnog sustava. Iako je ovo područje još nedovoljno istraženo, može se očekivati da će uskoro i primjena ovih lijekova biti preporučena u smanjenju kardiovaskularnog rizika, a time i prevenciji nastanka KRS-a.

ZAKLJUČAK

U današnje smo vrijeme svjedoci "tije" epidemije KBB. Povećava se ne samo broj bolesnika u ZSBB već i onih s blagim poremećajem bubrežne disfunkcije. Zbog sve većeg udjela starije populacije te bolje medicinske skrbi, sve je veći broj i bolesnika sa ZS, stoga se u godinama koje slijede može očekivati i epidemija KRS-a. Ovaj je sindrom postojao i dosad, ali je konačno jasno definiran i klasificiran, što nam omogućuje njegovo specifično liječenje i prevenciju. Iako nam je međudjelovanje srca i bubrega dobro poznato iz Guytonova udžbenika, patofiziološki mehanizmi KRS-a još nisu do kraja razjašnjeni. Bolje razumijevanje ulo-

ge svakog organa zasebno i njegova mjesta u održavanju fizioloških funkcija zasigurno će pridonijeti daljnjem razumijevanju ovog sindroma. U liječenju KRS-a ostaje još mnogo neodgovorenih pitanja na koja bi odgovore trebala dati randomizirana klinička istraživanja koja će biti usmjerena na pronalaženje optimalnih intervencija koje bi dovele do smanjenja pobola i smrtnosti ove skupine bolesnika. Zbog preklapanja patofiziologije i kliničke slike KRS-a i RKS-a, u svakodnevnoj kliničkoj praksi često je teško točno diferencirati o kojem se tipu sindroma radi, no najvažnije je dijagnosticirati njegovo postojanje te primijeniti dostupne terapijske postupke kako bismo prevenirali daljnje oštećenje srca i bubrega. Jasno je stoga da, ne samo da je potrebno liječiti bubreg da bi se spasilo srce, već je potrebno liječiti i srce da bi se spasio bubreg, a to, naravno, podrazumijeva dobru suradnju nefrologa, kardiologa pa i intenzivista u liječenju takvih bolesnika.

LITERATURA

- Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):50-4.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
- Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80.
- Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-9.
- Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96:II-38-43; discussion II-44-5.
- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrlich JH, Geerlings W, Landais P et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(Suppl 2):7-35.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
- Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951;48:149-53.
- National Heart L, and Blood Institute Working Group. Cardiorenal connections in heart and cardiovascular disease. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>. Accessed October 31st, 2010.
- Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004;9:195-201.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
- Bagshaw SM, Cruz DN. Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 165:68-82.
- Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136-41.
- Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27:1216-22.
- Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110-3.
- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
- Jose P, Skali H, Anavekar N, Tomson C, Krumholz HM, Rouleau JL et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2886-91.
- Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW et al. Long-term 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.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
- Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-53.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925-31.

25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
26. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdrovyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:330-7.
27. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol* 1999;19:581-97.
28. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419-28.
29. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
30. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74.
31. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:S75-88.
32. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
33. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
34. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 2004;22:136-42.
35. de Jong PE, Gansevoort RT, Bakker SJ. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *J Nephrol* 2007;20:375-80.
36. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
37. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003;S105-10.
38. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
39. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):28-31.
40. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
41. Kumar A, Paladugu B, Mensing J, Parrillo JE. Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha -induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1900-6.
42. Cruz DN, Soni S, Slavin L, Ronco C, Maisel A. Biomarkers of cardiac and kidney dysfunction in cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol* 2010;165:83-92.
43. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010;209:300-5.
44. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S159-65.
45. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:77-80.
46. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:997-1000.
47. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:108-14.
48. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008;101:231-7.
49. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-8.
50. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, Palazzuoli A, Vescovo G, Bellomo R et al. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2077-89.
51. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
52. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208-16.
53. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.