

Kalp Yetersizliği ve Kardiyorenal Sendrom

Serdar Osman NALÇACI, İshak Çetin ÖZENER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Kardiyorenal Sendrom

Son yıllarda 'Kardiyorenal Sendrom' terimi giderek artan bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Ağustos 2004 de 'National Heart, Lung and Blood Institute' kardiyovasküler sistem ve böbrek arasındaki etkileşimi incelemek ve gelecekte buna yönelik araştırmaları düzenlemek amaçlı bir çalışma gurubu oluşturdu ve bu gurubun raporu Şubat 2005 de güncelledikten sonra 2007 de NIH in sitesinde yayınlandı.¹ Günümüzde ki KRS kavramı da bu gurubun çalışmaları temel alınarak geliştirilmiştir ve bu çoğunlukla kalp yetmezliği tedavisinin ilerleyici böbrek yetmezliğine bağlı olarak kısıtlandığı durumu tanımlamak amacıyla kullanılmıştır.

Kardiyak hastalıklar böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek hastalıklarında progresyonla ilişkilidir.² Aynı şekilde kronik böbrek hastalığı da kardiyovasküler olaylar ve sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür.³ Hem akut hem uzun dönemde GFR de küçük azalmalar bile kötü sonuçlara yol açmaktadır.^{4,5} Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) olan hastalarda serum kreatininde 0,3 mg/dl'den fazla artış artmış mortalite, uzamış hospitalizasyon ve daha sık hastaneye başvuruya yol açmaktadır.⁶ Akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle olan hospitalizasyonların %21-45'inde serum kreatininde artış görülmektedir.⁷⁻¹⁰ Azalmış böbrek fonksiyonu kronik kalp yetmezliği olan hastaların %50 sinde görülen komorbid bir durumdur.¹¹ Kalp yetmezliği olan hastaların klinik sonuçları daha kötü olup, eş zamanlı GFR <60 ml/dk olan hastalarda mortalite riski belirgin olarak artmaktadır.¹¹⁻¹²

Sınıflama

Kardiyorenal Sendrom genel olarak kalp veya böbrekten birindeki akut veya kronik bozulmanın diğerinde akut veya kronik disfonksiyona yol açması ile gelişen durumlar olarak tanımlanabilir.

5 tipte incelenmektedir:

KRS Tip I: (Akut Kardiyo Renal Sendrom): Akut kardiyak bozulmayla gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma

KRS Tip II: (Kronik Kardiyo Renal Sendrom): Uzun süreli kardiyak fonksiyon bozuklukları ile gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma

KRS Tip III: (Akut renokardiyak sendrom): Böbrek fonksiyonlarında akut bozulma ile kardiyak disfonksiyon gelişmesi

KRS Tip IV: (Kronik renokardiyak sendrom): Böbrek fonksiyonlarındaki uzun süreli anormalliklerle kardiyak hastalık gelişmesi

KRS Tip 5: Sekonder Kardiyorenal Sendromlar:

Kalp ve böbrekte eş zamanlı olarak disfonksiyona yol açan sistemik durumlar.¹³

Tip 1 Kardiyorenal Sendrom

Akut Kardiyorenal Sendrom (Tip 1)'daki sık bir klinik senaryo hastanın akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) ile başvurması ve hospitalizasyon esnasında böbrek fonksiyonlarında kötüleşme durumudur. Böbrek fonksiyonlarında kötüleşme veya akut böbrek hasarının tanısı serum kreatininde akut artış ve/veya oligüri gelişmesine dayanmaktadır.^{14,15} Akut kalp yetmezliğinde sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonunun bozulduğu halde akut böbrek yetmezliği gelişme olasılığı çok daha fazla olup kardiyojenik şokta bu oran %70'in üzerine çıkmaktadır. Ayrıca akut kalp yetmezlikli hastalarda ve ST segment elevasyonu olan MI hastalarında renal disfonksiyon 1 yıllık mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Akut dekompanse kalp yetmezliği, kalp yetmezliği bulgu ve belirtilerinde (nefes darlığı, raller, akciğer grafisinde konjesyon, periferik ödem) hızlı kötüleşme ile karakterizedir ancak klinik olarak çok değişik şekillerde presente olabilir ve presipite eden birçok faktör olabilir. Akut dekompanse kalp yetmezlikli hastaların çoğunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur ve bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde ADKY akut koroner sendrom ile ortaya çıkmaktadır.^{16,17}

Ekstrasellüler sıvı volümü artmış olmasına rağmen çoğu hastada efektif (intravasküler) sıvı volümü azalmıştır, bu durum özellikle diüretik kullanımında daha belirgin hale gelmektedir. Bu değişiklikleri karşılayabilmek için Sempatik Sistem, RAAS ve Vazopressin aktivasyonu ile sodyum ve su tutulumu artırılarak renal perfüzyon ve renal filtrasyon fraksiyonu korunmaya çalışılır. Artmış Anjiyotensin II üretimi böbrekte Endotelin-1 (ET-1) ekspresyonunu stimüle eder. ET-1 güçlü bir pro-

inflamatuar ve pro-fibrotik vazokonstrüktör peptitler, akut böbrek hasarındaki patolojik sonuçların çoğunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁸ ET-1 güçlü bir vazokonstrüktör olarak konjestif kalp yetmezliğinde gelişen akut böbrek hasarındaki iskemik kaskada etkin olup, aynı zamanda renal kan akımı ve glomerül filtrasyon hızında daha fazla azalmaya neden olmaktadır. Bu hastalarda endotelinden başka adenozin, natriüretik peptitlere azalmış renal yanıt, glomerül filtrasyon hızının azalmış otoregülasyonu (özellikle RAAS blokajı yapıldığında) hepsi kalıcı renal vazokonstrüksiyona katkıda bulunmaktadır.¹⁹ Bu hastalarda sıklıkla gözlenen diüretik direnci de multifaktöriyeldir. Azalmış renal kan akımına bağlı gelişen tübüllere azalmış solüt yükü ulaşımı, azalmış glomerül filtrasyon hızı, hipoalbuminemi, diüretik 'braking' fenomeni (artmış sodyum reabsorpsiyonu ve distal tübüller hipertrofiye bağlı) olarak gelişir.²⁰

Tip 1 KRS'da böbrek fonksiyonlarında kötüleşmenin geleneksel açıklaması hipotansiyon, azalmış kardiyak output ve buna bağlı gelişen sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonudur; ancak son kanıtlar yüksek venöz basınç, artmış intraabdominal basınç ve renal venöz konjesyonun en az ilk senaryo kadar hatta daha fazla renal bozulmaya katkıda bulunduğu yönündedir.^{21,22} 1931 de Prof. Frank deneysel iyatrojenik hipervolemi ve renal ven basıncı artış modelinde kalp debisi ve renal kan akımından bağımsız olarak böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Renal ven basıncının düşürülmesi ile idrar akımı düzelmiştir. Yine başka çalışmalarda geçici olarak renal ven kompresyonu ile sodyum atılımı azalırken renal interstisyel basınç artarken glomerül filtrasyon hızının azaldığı saptanmıştır. Böbreğin enkapsüle bir organ olması dolayısıyla artan venöz basıncın tüplerin distal ucunu çevreleyen venüllerin dilate olarak tüp lümenini içindeki filtrat basıncı ven basıncını geçene kadar tıkayabileceği öngörülmektedir. Bazıları artan Santral Venöz Basıncın geriye doğru renal venlere iletilerek renal interstisyel basıncı artırıp renal iskemiye neden olduğunu savunur. Bu da böbrekte kalp yetmezliğindeki hepatik konjesyon benzeri iskemik bir durum yaratır. Ayrıca hem intrarenal hem de sistemik ATII artışı da renal venöz basıncı artırır. Bu da glomerül filtrasyon hızında düşüş ve sempatik aktivasyona neden olur. Kalp yetmezliğinde tubuloglomerüler feedback te körelmiş olup glomerül filtrasyon hızının idamesi güçleşir. Hemodinamik ve nörohumoral mekanizmaların kombinasyonu ile indüklenen venöz konjesyon daha da ağırlaşır. Bu hastaların çoğunluğunda belirgin assit olmamasına rağmen karında bir şişkinlik yakınması vardır. Bu daha çok hipervolemeye bağlı visseral ödeme bağlıdır. Cerrahi literatürde de abdominal kompartman sendromunu bir parçası olarak İntra Abdominal Basınç artışının (IAB, >15-20 mmHg, normali 5-7 mmHg) renal yetmezlik oluşabildiği bilinmektedir. Bunun dışında assit, visseral ve interstisyel ödem de abdominal basıncı yükseltmektedir. Artan İAB CVP yi artırarak ve direkt olarak böbreklere baskı yaparak renal perfüzyonu bozmaktadır. Kalp yetmezlikli hastaların %60'ında IAB artmıştır.

Böbrek fonksiyonları için bir diğer tehdit ise konjestif kalp yetmezliği hastalarında sıklıkla gerçekleştirilen radyolojik ve cerrahi işlemlerdir. Bunların sonucunda gelişen kontrast nefropatisi ve ek hemodinamik stresler akut böbrek hasarı için ek riskler oluşturmaktadır.^{23,24} Ayrıca çoğu hasta renal fonksiyonu direkt veya indirekt olarak etkileyen diüretik,²⁵ RAS blokerleri²⁶ ve carvedilol (anemi oluşturarak) gibi ilaçlar almaktadırlar.

Tip 2 Kardiyorenal Sendrom

Kalp yetmezlikli hastalarda eş zamanlı azalmış böbrek fonksiyonları oldukça sıktır, kronik kalp yetmezliğinde GFR <60ml/dk (Evre 3 ve üzeri KBY) %30-40 oranında görülebilmektedir,²⁷⁻²⁹ akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize edilen hastalarda ise GFR <60 ml/dk olan hasta oranı %70 lere çıkmaktadır.³⁰⁻³³ Kronik kalp yetmezliğinde ise düşük kardiyak debi ve hipoksi, artmış sempatik sinir sistem aktivitesi, RAAS aktivasyonu, böbreğe artmış oksidatif stres ve vasküler endotel üzerinde nitrik oksidin bozulmuş etkisi vardır.³⁴ RAAS aktivasyonu ve sonrasında gelişen böbrekte artmış ATII ve Aldosteron düzeylerinin kalp, damar yapısı ve böbreklerdeki uç organ hasarında kilit rol oynadığı gösterilmiştir.³⁵ Böbrekte Aldosteron düzeyi artışı ile oksidatif stres belirginleşir, RAAS sistemi ile ilişkili bir mitojen olan Transforming Growth Factor β düzeyleri artar. Bunu ise Fibronektin artışı ile gelişen renal fibroz ve glomerüloskleroz izler (36). Ayrıca ET-1 in de Transforming Growth Factor β 'nin böbrekteki zararlı etkilerine aracılık ettiği yönünde kanıtlar vardır. ET-1 inflammatuar süreç ile ilişkilidir. Nükleer Faktör κB 'yi aktive edebilir, inflamasyon ve fibrozisi başlaması ve devamında rol oynamaktadır.¹⁸

Kronik kalp yetmezliği olan bir hastada KRS'un klinik bulguları artmış arteriyel kan basıncı, giderek bozulan böbrek fonksiyonları ve tedavi komplikasyonlarına artmış yatkınlık (GFR de bozulma ve elektrolit bozuklukları), diüretik direnci ve perifer ödemi olarak sayılabilir.³⁷⁻³⁹

Böbrek fonksiyonlarında azalma kalp yetmezliği hastalarındaki en güçlü negatif prognostik faktördür.^{11,27,40}

Konjestif kalp yetmezliğinde hemodilüsyon, GİS ödemi-ne bağlı malabsorpsiyon, malnutrisyon, TNF, IL6 artışı ve böbrek yetmezliğine bağlı olarak anemi gelişir. Anemi ise kardiyomegali, azalmış sol ventrikül sistol sonu ve diyastolik volümü, artmış sol ventrikül kitle indeksi, bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, artmış pulmoner kapiller wedge basıncı, sağ ve sol ventrikül basınçlarında artış, BNP de artış ile ilişkilidir.⁴¹

Tip 3: Akut Renokardiyak Sendrom

Bu kategoride ise akut böbrek hasarı primer başlatıcı faktör, kalp yetmezliği ise akut böbrek yetmezliğinin sık ve bazen ölümcül komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴² Akut gelişen renal fonksiyon kaybının yol açtığı akut kardiyak disfonksiyonu kapsamaktadır. Tip 1 e göre daha az görülür. ABY hastanelerde ve YBÜ lerde

artan sıklıkla gelişmektedir. RIFLE kriterlerine göre yatan hastalarda %9, YBÜ llerde %35 oranında görülmektedir.

ABY kalbi çeşitli şekillerde etkilemektedir. Hipervolemi pulmoner ödeme katkıda bulunur. Hiperkalemi aritmi ve kardiyak arrest yarabilir. Üremi myokardial depresan faktörlerin birikimi ile kardiyak kontraktileti bozar, perikardit gelişimine de yol açabilir. Üremik asidoz ise pulmoner vazokonstrüksiyon yaparak özellikle sağ kalp yetmezliğini tetikler. Asidozun negatif inotropik etkisi de vardır ve elektrolit inbalansı ile birlikte aritmi oluşumunu kolaylaştırır. Renal iskeminin kendisi ayrıca kardiyak düzeyde apopitoz ve inflamasyonun aktivasyonunu pre-sipite edebilmektedir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma ile gelişen bu hemodinamik ve proaritmik sonuçların yanında akut böbrek hasarı sistemik mediatörler üzerinden de uç organlarda belirgin değişikliklere yol açabilir. Örneğin post iskemik renal hasarlanma modellerinde böbrekte nötrofil, monosit/makrofaj ve lenfosit birikimi ve sistemik TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 artışı olduğu gösterilmiştir.⁴³ Bu sitokinlerin kontraktileti etkileyerek ve kardiyak myosit apoptozisini tetikleyerek kardiyak fonksiyonları belirgin biçimde bozdukları gösterilmiştir.⁴³ İnsanlarda bu mekanizmayı destekleyen kanıtlar ise proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun nörohormonlardan daha erken geliştiğinin ve artmış düzeylerinin mortalitede artış ile ilişkili olduğunun gözlenmesi olmuştur.⁴⁴

Tip 4: Kronik Renokardiyak Sendrom

Kronik böbrek hastalığının sol ventrikül hipertrofisi ve koroner aterosklerozis yaparak kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu giderek daha geniş bir şekilde kabul görmeye başlamıştır.^{45,46} Risk KBY nin erken evrelerinde de yüksektir. Klirensin azalması ile kardiyovasküler ölümler arasında tersine bir korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) gibi binlerce sayıda hasta içeren klinik çalışmalarda kreatinin düzeyleri 2,5 mg/dl'den yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olmasına rağmen azalmış renal fonksiyon advers kardiyak olaylar ve mortalite için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Azalmış renal fonksiyonla gelişen olumsuz kardiyak sonuçların bazı üremik toksinlerin direkt etkisi mi yoksa ortak metabolik, sellüler veya hormonal bozuklukların sonucu olup olmadığı hala araştırma konusudur. Olası faktörler anemi, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri, anormal kalsiyum fosfat metabolizması, nutrisyonel faktörler, kronik ekstrasellüler sıvı volüm yükü, kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperhomosisteinemi, oksidatif stres ve lipid metabolizma değişiklikleridir.^{46,47,48} Böbrek fonksiyonları bozulup üremi oluşunca bilinen ve bilinmeyen toksinler, bazı peptitler ve inhibitörler, parathormon ve pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri artar.⁴⁷⁻⁴⁹ Sonuçta gelişen zararlı çevre artmış oksidatif stres, inflamasyon ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçla-

nır ve diyaliz hastalarında görülen kötü kardiyovasküler hastalık sonuçlarına katkıda bulunur.

Tip 5: Sekonder Kardiyorenal Sendromlar

Kalp ve böbreği etkileyen patofizyolojik değişiklikler kardiyak veya renal kaynaklı değil ve her iki organda geri dönüşlü veya kalıcı zarar oluşturabiliyorsa bu sekonder kardiyorenal sendrom olarak adlandırılır. Bu kategorinin örnekleri Diabetes Mellitus, amiloidoz, Sistemik Lupus Eritematozus, pulmoner hipertansiyon ve sepsis olarak sayılabilir.

Tanıda Kullanılan Erken Biyobelirteçler

İdeal biyobelirteç kolaylıkla ölçülebilen, spesifik (organ ilişkili), sensitif (hasarın erken dönemlerinde ortaya çıkmalı), kantitatif (hasarın miktarını gösterebilmeli) ve prognostik (hastalığın ciddiyetini gösterebilmeli) olmalıdır.

Kardiyak belirteçler bu konuda daha öndedir. Akut koroner sendromlarda artmış kardiyak troponin ve myosit spesifik kreatin kinaz düzeyleri renal yetmezlik varlığında veya yokluğunda güçlü prognostik değere sahiptir. BNP'nin de akut konjestif kalp yetmezliğinde tanı ve prognoz tahmininde etkin olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ BNP'nin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sonuçları öngörmedeki etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve çoğunda yüksek serum BNP düzeyleri ile mortalite (total ve kardiyovasküler) renal hastalık progresyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.^{41,51} Ayrıca diyaliz hastalarında artmış BNP düzeylerinin sonraki ölümler ile ilişkili olduğu yönünde de kanıtlar vardır.^{52,53}

Böbrek biyobelirteçlerinden ise KIM 1, NGAL ve IL-18 ile daha sonra gelişecek böbrek hasarı arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.^{54,55} İdrarda NGAL farelerde renal hasarlanmadan sonra iki saat içinde yükselir,⁵⁶ çocuklarda kalp cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek hasarında da serum ve idrarda arttığı gösterilmiştir.⁵⁷ Bir diğer erken belirteç olan serum sistatin C'nin ise yoğun bakımda akut böbrek hasarını kreatinine dayalı kriterden daha erken ve mükemmel bir doğrulukta yakaladığı gösterilmiştir.⁵⁸

Tedavi

Akut dekompanse kalp yetmezliğinde tedavi konjestif ve/veya iskemik semptomları azaltmak için uygun ilaç kullanımı ve girişimler, hastanın hemodinamik veya dolaşım durumuna göre ayarlanan sıvı tedavisi, tedaviye klinik yanıtın izlenmesinden oluşmaktadır.⁵⁹⁻⁶¹ Daha ciddi hastalarda hemodinamik monitörizasyon gerekebilir ancak pulmoner arter kateterizasyonunu klinik veya renal sonuçları iyileştirmedeği gözlemlenmiştir.⁶²

Akut dekompanse kalp yetmezliği kardiyojenik şok geliştiğinde tedavi genel anlamda empiriktir. Konjestif ve/veya iskemik semptomları azaltmak için olan geleceksel tedavi diüretikler, vazodilatörler ve morfinden

oluşmaktadır. Kardiyak output veya renal perfüzyon basıncını geliştirmek için olan stratejiler önemli ancak yakın zamanda elde edilen yüksek venöz basınç, artmış intraabdominal basınç ve renal konjesyon ile ilgili kanıtlar erken evrede diüretik ve vazodilatatör tedavisinin önemine dikkat çekmiştir.

Akut dekompanse kalp yetmezliğinde yıllardır diüretikler hızlı düzelmeyi sağlanması için kullanılmaktadır ancak tedavi sıklıkla böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile komplike olmaktadır.⁶⁴ Yüksek doz diüretikler bazı çalışmalarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuş.^{65,66} Ancak bazılarında böyle bir ilişki saptanamamıştır.^{62,67} Diüretik kullanımının hedefi interstisyumdan intravasküler kompartmana yeniden doluşa izin verecek bir hızda ekstrasellüler sıvı volümünü azaltmak olmalıdır. Diüretikler sıklıkla elektrolit imbalanslarını kötüleştirir, efektif dolaşan volümde azalmaya yol açar ve istenmeyen nörohormonal yanıtları aktive eder. Loop diüretikleri (furosemid) tiazidlere tercih edilen ajanlardır, çünkü tiazidlerin böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda etkinlikleri sınırlıdır.

Nitrogliserin nitrik oksit donörüdür, sıklıkla akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarında semptomların geriletilmesi ve hemodinaminin düzeltilmesinde kullanılmaktadır. Düşük dozlarda venülleri dilate eder, kardiyak dolum basıncını azaltır ve miyokard oksijen ihtiyacını azaltır.⁶⁸ Yüksek dozlarda ise ard yükü azaltır, kardiyak debiyi artırır. Hipotansiyon ve nitrat toleransı burada sınırlayıcı faktörler olmaktadır. Kalp yetmezliğinde randomize kontrollü çalışması yoktur ancak klinik tecrübeler kullanımını destekler niteliktedir.^{68,69}

Sodyum nitroprussid vasküler düz kas hücrelerinde sıklıkla guanozin monofosfat üzerinden etkinlik gösterir, belirgin arteriel ve venöz vazodilatasyon yapar.⁶⁹ Nitrogliserin gibi normal veya artmış kan basıncı olan, artmış ön yük ve ard yüklü, pulmoner ve venöz konjesyonlu hastalarda kullanılabilir. Nitroprussid azalmış böbrek fonksiyonlu hastalarda tiyosiyenad toksisitesi nedeniyle uzun süredir riskli olarak biliniyordu⁷⁰ ancak bir non-randomize çalışmada ADKY ile başvuran hastalarda kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilmiş ve bu hasta gurubunda böbrek yetmezliği olan hastalar da bulunmaktadır.⁷¹

Nesiritid ise rekombinan insan B tipi natriüretik peptid olup, ön yük, ard yük ve pulmoner vasküler direnci azaltır, akut dekompanse kalp yetmezliğinde kardiyak output u artırır ve etkin diürez ve kalp yetmezliğinde dispnede düzelmeyi sağlar.⁷²

Akut miyokardiyal iskemisine bağlı olarak düşük output ve inflamatuvar süreçler ve sitokin aktivasyonu gelişirse miyokard hasarını sınırlandırmak ve organların oksijenizasyonunu sağlayarak inflamatuvar kaskadı durdurmak için her türlü girişimde bulunmak gerekir. Ekstremler vakalarında düşük kardiyak output durumunda Dobutamin veya Fosfodiesteraz inhibitörleri gerekebilir^{61,73} ancak kullanımları miyokard hasarı ve aritmileri artırabilir, sonuçları kötüleştirir.

Levosimendan ise lusitropik aktivitesi (Kalsiyum sensitize edici) olan bir ajan, hemodinami ve renal perfüzyonda düzelmeyi sağlayabilmektedir. Küçük randomize bir çalışmada eGFR'i dobutaminle karşılaştırıldığında %45,5 vs %0,1 (p <0,001) düzelttiği gösterilmiş⁷⁴ ancak bu sonuç daha büyük SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) çalışmasında doğrulanamamıştır.⁷⁵

Tip 2 KRS da ise RAAS blokajı kalp yetmezliği tedavisinin en temel bileşeni. Ancak kronik konjestif kalp yetmezliği çalışmaları belirgin böbrek yetmezliği olan hastaları ya çalışma dışı bırakmış ya da RAAS blokajı ile böbrek fonksiyonlarında azalma gelişen hastaları çalışmadan çıkarmıştır.

Sadece retrospektif analizlerde GFR <60 ml/dk olan hastalar değerlendirilmiş ve bu verilere göre kalp yetmezliğinde RAAS blokajı ile elde edilen etkinlik kronik böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalarda eşit saptanmıştır.^{29,76} Bu ilaçlarla ilgili önemli bir problem ise böbrek fonksiyonları ve potasyum seviyelerinde belirgin bozulmalara yol açmalarıdır. ACE inhibitörleri ve ARB lerin ileri derecede azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda bile renoprotektif olduğu yönünde kanıtlar vardır.⁷⁷ 2 ay içinde stabilize olan kreatinin düzeyinde %30'a kadar artış olan hastalarda renal fonksiyonların uzun vadede korunduğu 12 randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.⁷⁸ Ancak bu çalışmalar primer böbrek hastalığı olan hastalarla yapılmış olup kalp yetmezliği hastaları ayrıca değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak önerilen ACE İnhibitörleri ve ARB lerin serum Cr de %30 artış olana ve potasyum düzeyi >5 mEq/ml olana kadar kullanılması yönündedir.

Spironolakton ve Eplerenon EF < %35 olan hastalarda konvansiyonel tedaviyle karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeyi azaltmakta.⁷⁹ Ancak kalp yetmezliği hastalarında ACE inhibisyonu ile verildiğinde hiperkalemi çok sık görülmektedir.

Beta bloker tedavi KKY ve/veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda sempatik sinir sistemi etkisinin kesilmesinde önemli role sahip ve genel olarak böbrek fonksiyonlarına nötr oldukları kabul edilmektedir. Tip 1 KRS'da hemodinamik stabilizasyon sağlanan kadar akut kullanımları önerilmez. Böbreklerden atılan atenolol, nadolol ve sotalol un azalmış böbrek fonksiyonu olan Tip 2 CRS hastalarda kullanımında özellikle dikkatli olunmalıdır.⁸⁰

KKY de özellikle iskemik kalp hastalığına sekonderse kullanılan bir diğer gurup antiplatelet ilaçlardır. Aspirin siklooksijenaz ve renal prostoglandinler üzerinden glomerül filtrasyon hızını etkileme potansiyeli vardır ancak düşük dozlarda uzun zamandır böbrek yetmezliği hastalarında güvenli kabul edilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliği anemi ile ilişkilidir, anemi sekel olarak kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyonlarını kötüleştirir, hastalık progresyonu ve semptomlarda kötüleşme gelişebilir.⁸¹ Ayrıca kalpteki Eritropoetin reseptör aktivasyonu apoptozis, fibrozis ve inflamasyondan koruyucudur.^{82,83} bu da ESA (Eritropoezis Stimula-

ting Ajanlar) kullanımı için rasyoneli oluşturmaktadır.⁸¹ Bu ajanlarla yapılan ilk klinik çalışmalarda kronik kalp yetmezliği, KBY, anemi ve Tip 2 KRS u olan hastalarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, sol ventrikül boyutlarında azalma, B tip Natriüretik peptit düzeylerinde azalma sağlanmıştır.⁸⁴ Gözlemsel çalışmalarda KBY hastalarında anemi tedavisinde ESA lar açık bir şekilde faydalı iken CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta), TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) gibi birkaç çalışmada olumsuz sonuçlar çıkması üzerine KBY hastalarında Hemoglobin hedefleri tekrar gözden geçirilmiştir.⁸⁵⁻⁸⁷

ESA lar ile ilgili bu endişelerin varlığında konjestif kalp yetmezliği hastalarında aneminin düzeltilmesi için parenteral demir tedavisi kullanımına özel bir ilgi vardır. Birkaç çalışmada kalp yetmezliği semptomlarında, egzersiz esnasında oksijen kullanımında, LV ejeksiyon fraksiyonunda, B tip natriüretik peptit seviyeleri ve böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰

Statinler kardiyak riski olan tüm hastalarda primer ve sekonder korunmada yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Ancak diyaliz hastalarında Atorvastatin⁹¹ ve Rosuvastatin⁹² tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmemiştir.

Non farmakolojik tedavi olarak bir seçenek Non İnvaziv Pozitif Basınç Ventilasyondur. CPAP veya IPAP ile küçük çalışmalarda oksijenizasyonda ve gaz değişiminde düzelme, intratorasik basınçta artış, kardiyak output ta gelişme ve hastaların dispne şikayetinde azalma bildirilmiştir. Konvansiyonel medikal tedavilerle sıvı dengesi ve konjestif semptomlar kontrol altına alınamazsa intermittan (izole) ultrafiltrasyon veya hemodiafiltrasyon ile aşırı sıvı yükü azaltılabilir veya belirgin azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda elektrolit asit baz anormallikleri düzeltilebilir.^{93,94} UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) çalışmasında Hipervolemik KKY li 100 hastaya UF, 100 normal tedavi uygulanmış. Kilo kaybı UF gurubunda 5,0 diğer gurupta 3,1 kilo olmuş, vazoaktif ilaç ihtiyacı %3,1 vs %12 oranında azalmış. UF gurubunda daha az rehospitalizasyon ve acile tekrar başvuru gözlenmiş. Ancak mortalitede fark saptanmamış ve böbrek fonksiyonlarında bozulma benzer bulunmuştur (%26 vs %20).⁹⁵ Bir diğer seçenek de kardiyak resenkronizasyondur. Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda implantable cihaz ile kardiyak resenkronizasyon sağlanılabilmektedir. MIRACLE (Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation) çalışmasında NYHA Class 3-4 kalp yetmezliği ve bazalde KBY si olan hastalarda bu tedavi ile sol ventrikül fonksiyonlarıyla birlikte eGFR de düzelmiştir.⁹⁵

Kaynaklar

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):957-962.
2. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1130-1136.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, 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. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-1065.
4. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):712-720.
5. de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006;27(5):569-581.
6. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):847-854.
7. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):55-62.
8. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients \geq 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1110-1113.
9. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9(1):13-25.
10. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):61-67.
11. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987-1996.
12. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004;110(12):1514-1517.
13. (C. Ronco, World Congress of Nephrology, April 2007).
14. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hershberger M, Kollerits B, König P, von Eckardstein A, Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group (2007) B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 53:1264-1272.
15. Kelly KJ (2006) Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 26:105-113.
16. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-216.
17. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro-Heart failure survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-2736.
18. Neuhofer W, Pittrow D (2006) Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest* 36 Suppl 3:78-88.
19. Smilde TD, Damman K, van der Harst P, et al. Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(2):121-129.
20. Tang WH, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart.* 2010;96(4):255-260.

21. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872-878.
22. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):300-306.
23. Kuitunen A, Vento A, Suojäranta- Ylinen R, Pettilä V (2006) Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 81:542-546.
24. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2007) Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 33:409-413.
25. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, Dyer F, Gomez M, Bennett D, Ticho B, Beckman E, Abraham WT (2002) BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 105:1348-1353.
26. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moulet C, Swedberg K, Cleland JG, Poole-Wilson PA (2006) The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 27:1440-1446 1587-1592.
27. 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(3):681-689.
28. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8): 1587-1592.
29. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113(5):671- 678.
30. 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(3):681-689.
31. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430.
32. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1207-1215.
33. Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. 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(15):1841-1847.
34. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B (2005) The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 26:11-17.
35. Struthers AD, MacDonald TM (2004) Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 61:663-670.
36. Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T (2007) Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant* 22:1314-1322.
37. Liu PP. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can J Cardiol.* 2008;24(suppl B):25B-9B.
38. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004;9(3):195-201.
39. Shah RV, Givertz MM. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(3):176-181.
40. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13(8):599-608.
41. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D (2006) Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 38:295-310.
42. Kelly KJ (2006) Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 26:105-113.
43. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103:2055-2059.
44. Tsagalis G, Zerefos S, Zerefos N (2007) Cardiorenal syndrome at different stages of chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 30:564-576.
45. Berl T, Henrich W (2006) Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:8-18
46. Fort J (2005) Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl* 99:S25-S29.
47. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF (2007) Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116:85-97.
48. Meyer TW, Hostetter TH (2007) Uremia. *N Engl J Med* 357:1316-1325.
49. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F (2004) Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 90:297-303.
50. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L (2005) Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 109:75-82.
51. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA (2004) Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 50:2279-2285.
52. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, Lui SF, Sanderson JE (2007) N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18:321-330.
53. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL (2007) Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 18:904-912.
54. Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W (2007) The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Med* 33:1866-1868.
55. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14:2534-2543.
56. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231-1238.
57. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66:1115-1122.
58. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-90.

59. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):597-599.
60. European Society of Cardiology, Heart Failure Association of the ESC (HFA), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), 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(10):933-989.
61. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1268-1274.
62. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596.
63. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med*. 2004;32(8): 1669-1677.
64. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004;147(2):331-338.
65. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):188-195.
66. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596.
67. den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, et al. Lowdose nitroglycerin improves microcirculation in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(4): 386-390.
68. den Uil CA, Lagrand WK, Valk SD, Spronk PE, Simoons ML. Management of cardiogenic shock: focus on tissue perfusion. *Curr Probl Cardiol*. 2009;34(8):330-349.
69. Schulz V, Bonn R, Kindler J. Kinetics of elimination of thiocyanate in 7 healthy subjects and in 8 subjects with renal failure. *Klin Wochenschr*. 1979;57(5):243-247.
70. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):200-207.
71. Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide. *Can J Cardiol*. 2008;24(suppl B):15B-8B.
72. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004;110(12):1514-1517.
73. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):431-435.
74. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-1891.
75. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-1009.
76. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354(2):131-140.
77. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-693.
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
79. Yorgun H, Deniz A, Ayt Demir K. Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalol. *Intern Med J*. 2008;38(3):221-222.
80. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure - the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(2):295-310.
81. Fu P, Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354(2):372-378.
82. Riksen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(5):258-267.
83. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*. 2007;154(4):645.e9-15.
84. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-2098.
85. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-2084.
86. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-2032.
87. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1225-1227.
88. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1657-1665.
89. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol*. 2008;21(2):236-242.
90. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-248.
91. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-1407.
92. Udani SM, Murray PT. The use of renal replacement therapy in acute decompensated heart failure. *Semin Dial*. 2009;22(2):173-179.
93. Libetta C, Sepe V, Zucchi M, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):2013-2019.
94. 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(6):675-683.
95. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*. 2008;14(7):539-546.