

KARDIO-RENALNI SINDROM TIP 2: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

Dejan Petrović¹, Dragan Milovanović², Vladimir Miloradović³, Aleksandra Nikolić³,
Marina Petrović³, Predrag Đurđević³, Mileta Poskurica¹

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, Centar za nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, Kragujevac

²Centar za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju, KC Kragujevac, Kragujevac

³Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac, Srbija

CARDIO-RENAL SYNDROME TYPE 2: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY

Dejan Petrovic¹, Dragan Milovanovic², Vladimir Miloradovic³, Aleksandra Nikolic³,
Marina Petrovic³, Predrag Djurdjevic³, Mileta Poskurica¹

¹Clinic of Urology and Nephrology, Center for Nephrology and Dialysis, CC "Kragujevac", Kragujevac

²Center of Clinical and Experimental Pharmacology, CC "Kragujevac", Kragujevac

³Clinic of Internal Medicine, CC "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Zastojna srčana slabost za posledicu ima smanjen srčani rad, smanjenu zapreminu arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju organa, hipoperfuziju tkiva i aktivaciju neurohormonalnih sistema. Rad je imao za cilj da analizira faktore rizika, patogenetske mehanizme razvoja kardiorenalnog sindroma i da ukaže na klinički značaj ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja kardiorenalnog sindroma kod bolesnika sa akutnim popuštanjem hronične zastojne srčane slabosti. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikovanjem i lečenjem kardiorenalnog sindroma. Zbog prepunjenosti kapilara pluća bolesnik oseća gušenje, javljaju se pleuralni izliv, ascites, periferni i generalizovani otoci. Smanjena efektivna zapremina arterijske krvi smanjuje perfuziju bubrega, usled čega dolazi do razvoja akutnog oštećenja bubrega. Pojačana aktivnost neurohormonalnih sistema, rezistencija na diuretike, zadržavanje natrijuma i vode u organizmu povećavaju opterećenje volumenom i pogoršavaju srčanu slabost. Kontrolisano odstranjivanje tečnosti vantelesnom ultrafiltracijom popravlja kliničko stanje bolesnika kod kojih postoji preopterećenje volumenom i prepunjenost kapilara pluća. Održavanje ravnoteže između zapremine ekstracelularne tečnosti koja se odstranjuje i zapremine arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju bubrega, ima ključnu ulogu u sprečavanju razvoja akutnog oštećenja bubrega i značajno doprinosi smanjenju morbiditeta i mortaliteta, i poboljšanju kvaliteta života ovih bolesnika.

Ključne reči: zastojna srčana slabost, akutno oštećenje bubrega, ultrafiltracija, rezistencija na diuretike

UVOD

Kardiorenalni sindrom se definiše kao patofiziološki poremećaj funkcije srca i bubrega, u kome akutni ili hronični poremećaj funkcije jednog organa podstiče akutni ili hronični poremećaj drugog organa (1-5).

ABSTRACT

Congestive heart failure as a consequence has decreased cardiac work, decreased effective arterial volume, tissue hypoperfusion and neurohormonal system activation. The study aimed at finding risk factors, pathogenetic mechanisms for progression of cardiorenal syndrome and highlighting clinical importance of premature finding, prevention and timely treatment of cardiorenal syndrome in patients with acute decompensation of chronic congestive heart failure. Expert surveys and clinical studies that deal with etiopathogenesis, diagnosing and treatment of cardiorenal syndrome. Due to overfilling of pulmonary capillaries patients is dispnoic, pleural effusion, ascites, periferal and generalized swellings are present. Decreased effective arterial volume decreases kidney perfusion which causes acute kidney damage. Increased neurohormonal systems activity, reistency to diuretics, retention of sodium and water in the organism overload volume and worsen heart failure. Controlled liquid disposal by ultrafiltration improves clinical status in patients with increased preload and capillaries overfilling. Equilibrium maintenance between extracellular volume disposal and effective arterial extracellular volume, which enables kidney perfusion, plays key role in prevention of acute kidney damage contributing importantly in morbidity and mortality decrease as well as better quality of life for these patients.

Key words: congestive heart failure, acute kidney damage, ultrafiltration, diuretics resistency

Razlikujemo pet tipova kardio-renalnog sindroma, a u kardio-renalnom sindromu tip 2 hronični poremećaj funkcije srca za posledicu ima hronični poremećaj funkcije bubrega (1-5). Zbog smanjenog srčanog rada i smanjene zapremine arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju bubrega, hronična zastojna srčana slabost dovodi do stalnog i progresivnog opadanja funkcije bubrega (1-5).

Kardio-renalni sindrom tip 2: mehanizmi etiopatogeneze

Povezanost između bubrega i srca je značajna za obezbeđivanje zapremine krvi u arterijskoj cirkulaciji koja obezbeđuje perfuziju i oksigenaciju tkiva organa (6-8). Smanjenje zapremine arterijske krvi u cirkulaciji može da nastane zbog smanjenog srčanog rada i/ili kao posledica arterijske vazodilatacije (6-8). U srčanoj slabosti smanjen je srčani rad, aktiviraju se neurohormonalni sistemi, stimuliše simpatički nervni sistem, renin-angiotenzin-aldosteron sistem i pojačava se neosmotsko oslobađanje vazopresina, usled čega dolazi do zadržavanja natrijuma i vode u organizmu (6-9). Povećana sekrecija renina dovodi do povećanog stvaranja angiotenzina II, koji povećava reapsorpciju natrijuma na nivou epitelnih ćelija proksimalnih kanalića, stimuliše oslobađanje aldosterona i dodatnu reapsorpciju natrijuma na nivou epitelnih ćelija distalnih kanalića bubrega. Renin-angiotenzin-aldosteron ima značajnu ulogu u započinjanju i održavanju otoka u srčanoj slabosti. U srčanoj slabosti povećano je i neosmotsko oslobađanje vazopresina, koji stimuliše V2 receptore u glavnim ćelijama sabirnih kanalića bubrega, povećava reapsorpciju vode i dovodi do hiponatriemije (8, 9). Vazopresin, takođe povećava reapsorpciju ureje u sabirnim kanalićima nefrona usled čega dolazi do povećanja koncentracije ureje u krvi i razvoja prerenalne azotemije (8, 9). U početnoj srčanoj slabosti retencija natrijuma i vode, preko neurohormonalnih sistema, popravlja srčani indeks, a produžena aktivacija neurohormonalnih sistema za posledicu ima pojačano zadržavanje natrijuma i vode u organizmu i pogoršanje hronične zastojne srčane slabosti (8, 9). Pogoršanje hronične zastojne srčane slabosti dovodi do poremećaja funkcije bubrega, a to se u kliničkoj praksi označava kao kardio-renalni sindrom. Poremećaj funkcije bubrega se može klinički ispoljiti kao prerenalna azotemija, akutno oštećenje bubrega ili kao pogoršanje postojeće hronične bolesti bubrega (10).

Dijagnostikovanje kardio-renalnog sindroma tip 2

Od laboratorijskih testova za dijagnostikovanje prerenalne azotemije kod bolesnika koji boluju od hronične zastojne srčane slabosti koristi se: odnos ureje i kreatinina u serumu, osmolalnost urina, odnos osmolalnosti urina i plazme, koncentracija natrijuma u urinu, frakciona ekskrecija natrijuma i frakciona ekskrecija ureje (10). Kod bolesnika kod kojih se primenjuju diuretici Henleove petlje za razlikovanje prerenalnog od renalnog akutnog oštećenja bubrega koristi se frakciona ekskrecija ureje- FE_{ureje} (10). FE_{ureje} manja od 35% ukazuje na prerenalnu azotemiju, a osmolalnost urina veće od 500 mosm/kg ukazuju na očuvanu funkciju tubula kod bolesnika sa prerenalnom azotemijom (10).

Biomarkeri oštećenja srca

Za dijagnostikovanje srčane slabosti određuju se natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) (11-14). Kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega, koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a u serumu može biti povećana i u odsustvu klinički ispoljene srčane slabosti, zbog smanjene funkcije bubrega (smanjen bubrežni klirens natriuretskih peptida), fibroze miokarda i hipertrofije leve komore (11-14). Kod bolesnika kod kojih je klirens endogenog kreatinina ≥ 60 ml/min/1.73m² vrednosti BNP-a veće od 100 pg/ml i Nt-proBNP-a veće od 300 pg/ml ukazuju na srčanu slabost. Ukoliko je klirens endogenog kreatinina < 60 ml/min/1.73m², na srčanu slabost ukazuju vrednosti BNP-a veće od 200 pg/ml i vrednosti NT-proBNP-a veće od 1200 pg/ml (11-14). Kod bolesnika sa petim stadijumom hronične bolesti bubrega, koji se leče hemodijalizom, na srčanu slabost ukazuju vrednosti NT-proBNP-a ≥ 7200 pg/ml (11-14).

Srčani troponini (cTnI/cTnT) su biomarkeri za dokazivanje ishemijskog oštećenja miokarda (14, 15). Kod bolesnika koji boluju od odmaklog stadijuma hronične bolesti bubrega i bolesnika na hemodijalizi koncentracija srčanih troponina u serumu može biti povećana i u odsustvu ishemijske miokarda ili infarkta, zbog hipertrofije leve komore, mikroinflamacije, ožiljavanja intersticijuma miokarda i hipervolemije (14, 15). Vrednosti troponina I u serumu $\geq 2,0$ ng/ml ukazuju na akutno ishemijsko oštećenje kardiomiocita, a povećanje vrednosti troponina I u serumu za 20% u odnosu na početnu/bazalnu vrednost ukazuje na ishemijsko oštećenje miokarda i kod bolesnika koji boluju od odmaklog stadijuma hronične bolesti bubrega i bolesnika na hemodijalizi (14, 15). Kod bolesnika sa petim stadijumom hronične bolesti bubrega srčani troponini su prediktori nepovoljnog ishoda ovih bolesnika (16).

Biomarkeri oštećenja bubrega

U poslednjoj deceniji otkriven je veći broj biomarkera za rano otkrivanje akutnog oštećenja bubrega (14). Lipokalin povezan sa želatinozom neutrofila-NGAL (*neutrophil gelatinosa-associated lipocalin*), protein molekulske mase 25-kDa, jedan je od pokazatelja razvoja akutnog oštećenja bubrega, koji se koristi u kliničkoj praksi (14). Vrednosti NGAL-a u urinu 2h posle inicijalnog događaja veće od 100 ng/ml ukazuju na razvoj akutnog oštećenja bubrega (14).

Cystatin C je blokator cistein proteaze, filtrira se u glomerulima i potpuno reapsorbuje na nivou epitelnih ćelija proksimalnih kanalića. Povećanje koncentracije cistatina C u serumu za više od 0,3 mg/l, u odnosu na bazalnu (početnu) vrednost, unutar 48 sati od inicijalnog događaja, ukazuje na razvoj akutnog oštećenja bubrega. Do povećanja koncentracije cistatina C u serumu dolazi 1-2 dana pre povećanja koncentracije kreatinina u serumu,

zbog čega je određivanje cistatina C u serumu osjetljiviji parametar od kreatinina za utvrđivanje razvoja akutnog oštećenja bubrega (14, 17).

Lečenje hronične kongestivne srčane slabosti

Osnovni principi lečenja hronične zastoje srčane slabosti su obezbeđivanje hemodinamske stabilnosti, sprečavanje nastanka hipotenzije i razvoja akutnog oštećenja bubrega, ostvarivanje optimalne ravnoteže elektrolita i lečenje rezistencije na primenu diuretika (8, 18, 19). Lečenje naglog popuštanja hronične zastoje srčane slabosti uključuje primenu diuretika, vantelesne ultrafiltracije, vazodilatatora, inotropa, sintetskih natriuretskih hormona i vaptana (antagonisti vazopresina) (8, 19).

Lečenje diureticima

Prema preporukama *HFSA (Heart Failure Society America guidelines)* za lečenje naglog popuštanja hronične kongestivne srčane slabosti diuretici Henleove petlje su lekovi prve linije, zato što brzo smanjuju pritisak punjenja komora i prepunjenost kapilara pluća (8, 19). Nekontrolisana primena diuretika Henleove petlje praćena je neželjenim dejstvima, kao što su: poremećaj elektrolita (hipokaliemija), poremećaj srčanog ritma, hipotenzija (smanjena zapremina arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju organa) i akutno pogoršanje funkcije bubrega (povećanje koncentracije kreatinina u serumu za $\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$ (8, 19). Kod bolesnika sa zastoynom hroničnom slabošću srca primena diuretika Henleove petlje može biti praćena i razvojem rezistencije i odsustvom željenog odgovora. Rezistencija nastaje zbog smanjenja jačine glomerulske filtracije, povećanja simpatičke nervne aktivnosti u bubregu, povećanja aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, hipertrofije epitelnih ćelija distalnih kanalića bubrega i povećane koncentracije adenzina (8). Rezistencija na diuretike Henleove petlje se definiše kao satna diureza manja od 25 ml/h, dva sata od primene furosemida u obliku i.v. infuzije (furosemid se prvo primenjuje u dozi od 80 mg i.v. u bolusu, a zatim u obliku i.v. infuzije 40 mg/h) (20). Prevazilaženje rezistencije na diuretike Henleove petlje uključuje: primenu diuretika u obliku kontinuirane i.v. infuzije, dodavanje diuretika koji blokiraju distalne kanaliće (i.v. primena hidrohloriazida u dozi 500-1000 mg, primena metolazona (Metolazone 2.5-10 mg *per os*)), zamenu diuretika Henleove petlje drugim diuretikom iz iste grupe i lečenje vantelesnom ultrafiltracijom (20).

Lečenje vantelesnom ultrafiltracijom

Kod bolesnika kod kojih postoji rezistencija na diuretike Henleove petlje indikovana je vantelesna ultrafiltracija. Ona popravljaja funkciju srca i pluća (smanjuje prepunjenost kapilara pluća, povećava

rastegljivost pluća, ostvaruje bolju razmenu gasova na nivou alveolo-kapilarne membrane), smanjuje rezistenciju na diuretike i obezbeđuje hemodinamsku stabilnost bolesnika (21-25). Vantelesna ultrafiltracija za odstranjivanje viška tečnosti iz organizma primenjuje se kod bolesnika sa teškim oblikom hronične zastoje srčane slabosti (NYHA 4, e젝ciona frakcija leve komore-EF $\leq 25\%$), kod kojih je kardio-torakalni indeks veći od 0,6 i kod kojih postoji rezistencija na diuretike (21-25). Procesom vantelesne ultrafiltracije odstranjuje se izotonična tečnost iz krvi bolesnika, pri čemu ne dolazi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema i sistema renin-angiotenzin-aldosteron (21-25). Za vantelesnu ultrafiltraciju kod bolesnika sa akutnim popuštanjem hronične zastoje srčane slabosti, od strane *FDA (Food and Drug Administration)* odobren je *Aquadex system* (21-25). Ovaj sistem se koristi u jedinicama intenzivnog lečenja, zahteva periferni venski pristup (ugradnja intrvenskog katetera), a glavne prednosti ovog sistema su kontrolisano odstranjivanje izotonične tečnosti i popravljavanje odgovora na primenu diuretika Henleove petlje (21-25). Maksimalan protok krvi iznosi 40 ml/min, a stepen ultrafiltracije se određuje u zavisnosti od hemodinamskog statusa bolesnika. Započinje se sa 400 ml/h u toku 4h, a zatim se ultrafiltracija smanjuje na 200 ml/h u toku preostala 4h (21-25). Ako se sistolni arterijski pritisak smanji za 10 mmHg, a frekvencija srčanog rada bude veća od 130 imp/min stopu ultrafiltracije treba smanjiti na 100 ml/h (21-25). Mašina je programirana tako da se može ostvariti ultrafiltracija od 500 ml/h, a u toku 8h-tretmana može se odstraniti 4,0 litara tečnosti iz organizma (21-25). Pored navedenih prednosti, vantelesna ultrafiltracija ima i svoje nedostatke: komplikacije povezane sa centralnim venskim kateterom i antikoagulacijom vantelesne cirkulacije, alergijske reakcije na komponente vantelesne cirkulacije, potreba za edukacijom kadra, povećani troškovi lečenja bolesnika (21-25). Prema preporukama *AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology practice guidelines)* vantelesna ultrafiltracija se može koristiti kao prva linija u lečenju bolesnika sa naglim popuštanjem hronične zastoje srčane slabosti (21-25).

Pored *Aquadex* sistema za odstranjivanje viška tečnosti kod bolesnika koji boluju od hronične zastoje srčane slabosti koristi se i intermitentna izolovana ultrafiltracija-IUF, kao i spora kontinuirana ultrafiltracija-SCUF (26, 27). Intermitentna izolovana ultrafiltracija se primenjuje 3 x nedeljno u trajanju od 1-4h, a ciljna zapremina tečnosti koja se odstranjuje zavisi od hemodinamskog statusa bolesnika. Zbog velike zapremine tečnosti koja se odstranjuje u kratkom vremenskom periodu, IUF predstavlja veliki hemodinamski stres za bolesnika i doprinosi bržem opadanju preostale funkcije bubrega bolesnika koji boluju od hronične zastoje srčane slabosti (26, 27). Spora kontinuirana ultrafiltracija bolje čuva preostalu funkciju bubrega u odnosu na IUF, a

primenjuje se neprekidno u periodu od 72h (26, 27). Vaskularni pristup se obezbeđuje plasiranjem dvolumenskog centralnog venskog katetera u femoralnu venu (za kratkotrajni pristup: < 7 dana) ili u unutrašnju jugularnu venu za duži vremenski period (do 12 meseci) (26, 27). Koriste se aparati koji imaju modul sa dve nezavisne pumpe (krvna pumpa/ultrafiltraciona pumpa) i monitor venskog pritiska, u cilju obezbeđivanja kontrole vantelesnog protoka krvi i obezbeđivanja kontrolisane ultrafiltracije. Protok krvi treba održavati od 100-300 ml/min, a stepen ultrafiltracije se kreće u rasponu od 0,1-2,0 litara/h. Kod najvećeg broja bolesnika, protok krvi treba da bude 200 ml/min, stepen ultrafiltracije 500 ml/h, a parametre treba prilagođavati u zavisnosti od hemodinamskog statusa bolesnika (ukoliko je sistolni arterijski krvni pritisak \leq 80 mmHg stopa ultrafiltracije treba da iznosi 200 ml/h) (26, 27). Koriste se hemofilteri sa sintetskom membranom odgovarajućih osobina (površina, koeficijent ultrafiltracije) (26, 27). Za sprečavanje koagulacije u vantelesnom protoku krvi koristi se standardna heparinizacija (500 IU/h), uz odgovarajuće praćenje parametara koagulacije (26, 27). Efikasnost ultrafiltracije se procenjuje praćenjem kliničkih i laboratorijskih parametara, kao što su: *NYHA* klasa, težina i stepen otoka, krvni pritisak, diureza, rendgen srca i pluća (kardio-torakalni indeks), ehokardiografija i biohemijski parametri (BNP/NT-proBNP) (26, 27). Podaci iz kliničke studije *RAPID-CHF (Relief for Acutely Fluid-Overload Patients with Decompensated-CHF)* ukazuju na korisnost SCUF u lečenju bolesnika sa naglim popuštanjem hronične zastojne srčane slabosti (27). Kod bolesnika, kod kojih je naglo popuštanje hronične zastojne srčane slabosti dovelo do pogoršanja funkcije bubrega (porast azotnih materija), poremećaja metabolizma elektrolita i acido-bazne ravnoteže (hiperkaliemija, metabolička acidoza), za odstranjivanje viška tečnosti, popravljajući elektrolitnog i metaboličkog statusa koristi se kontinuirana veno-venska hemofiltracija-*CVVHF* (26, 27). Ukoliko je dijalizna potporna terapija potrebna u dužem vremenskom periodu mogu se koristiti intermitentna izolovana ultrafiltracija (jednom nedeljno), intermitentna *high-flux* hemofiltracija ili hemodijafiltracija (tri puta nedeljno) i kontinuirana ambulantna peritoneumska dijaliza (26, 27).

Ostalo medikamentno lečenje

Pored diuretika i ultrafiltracije u lečenju naglog popuštanja hronične zastojne srčane slabosti, u cilju održavanja zapremine arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju organa i sprečavanja razvoja akutnog oštećenja bubrega, primenjuju se i drugi lekovi, kao što su: vazodilatatori, inotropni lekovi, sintetski natriuretski peptidi, antagonisti receptora za vazopresin (vaptani) i antagonisti A₁ receptora za adenozin (8, 28, 29). Vazodilatatori (nitroglicerina) popravljaju hemodinamski

status bolesnika sa naglim popuštanjem hronične zastojne srčane slabosti (smanjuju pritisak punjenja u kapilarima pluća, sistemski i plućni vaskularni otpor, smanjuju opterećenje volumenom i povećavaju srčani indeks) (8). Inotropni lekovi (dobutamin) se primenjuju kod bolesnika sa smanjenim srčanim indeksom. (8). Sintetski natriuretski peptidi (*nesiritide*) dovode do vazodilatacije arterijskog i venskog sistema, a selektivni antagonisti V₂ receptora za vazopresin (tolvaptan) povećavaju klirens osmotski slobodne vode i koncentraciju natrijuma u serumu bolesnika sa naglim popuštanjem hronične zastojne srčane slabosti i hiponatriemijom (Na^+ = 120-125 mmol/l) (8, 28, 29). Antagonisti A₁ receptora za adenozin su novi agensi koji popravljaju bubrežni protok krvi, podstiču diurezu i povećavaju izlučivanje natrijuma (30).

ZAKLJUČAK

Akutno popuštanje hronične zastojne srčane slabosti često uzrokuje akutno oštećenje bubrega. Održavanje ravnoteže između zapremine ekstracelularne tečnosti koja se odstranjuje i zapremine arterijske krvi koja obezbeđuje perfuziju bubrega, ima ključnu ulogu u sprečavanju razvoja akutnog oštećenja bubrega i značajno doprinosi smanjenju morbiditeta i mortaliteta, i poboljšanju kvaliteta života ovih bolesnika.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat N0175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

LITERATURA

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34(5): 957-62.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anaveker N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527-39.
3. Ronco C, Chionh C-Y, Maapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The Cardiorenal Syndrome. *Blood Purif* 2009; 27(1): 114-26.
4. Ronco C, McCullough, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-11.
5. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Cardiorenal syndrome - definition, classification and basic principles of therapy. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11(2):67-71.

6. Schrier RW. Role of Diminished Renal Function in Cardiovascular Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 1-8.
7. Schrier RW. Decreased Effective Blood Volume in Edematous Disorders: What Does This Mean? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2028-31.
8. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12): 2013-26.
9. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Role of Vasopressin and Vasopressin Receptor Antagonists in Type I Cardiorenal Syndrome. *Blood Purif* 2009; 27(1): 28-32.
10. Macedo E, Mehta R. Prerenal Azotemia in Congestive Heart Failure. In: *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS (eds). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2010, vol 164, pp 79-87.
11. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 91-7.
12. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic renal disease stage 5 on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1370-7.
13. Valle R, Aspromonte N. Use of Brain Natriuretic Peptide and Bioimpedance to Guide Therapy in Heart Failure Patients. In: *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS (eds). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2010, vol 164, pp 209-16.
14. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, Shaw A, Zanco P, Bellomo R, et al and for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Biomarkers in kidney and Heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 62-74.
15. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Clinical importance of biochemical markers of cardiac damage in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2008; 9(1): 5-8.
16. Petrović D, Stojimirović B. Cardiac troponins: outcome predictors in hemodialysis patients. *J Artif Organs* 2009; 12(4): 258-63.
17. Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirila-Waris K, Sund R, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2791-8.
18. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Slabost srca bolesnika na hemodijalizi: procena i lečenje. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(3-4): 248-55.
19. Tang WHW, Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart* 2010; 96(4): 255-60.
20. Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE. Diuretic Therapy in Fluid-Overloaded and Heart Failure Patients. In: *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS (eds). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2010, vol 164, pp 153-63.
21. Bart BA. Treatment of Congestion in Congestive Heart Failure: Ultrafiltration Is the Only Rational Initial Treatment of Volume Overload in Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2(5): 499-504.
22. Shin JT, Dec W. Ultrafiltration Should Not Replace Diuretics for the Initial Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2(5): 505-11.
23. Costanzo MR, Agostoni P, Marenzi G. Extracorporeal Fluid Removal in Heart Failure Patients. In: *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel AS (eds). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2010, vol 164, pp 173-98.
24. Costanzo MA, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6): 675-83.
25. Dahle TG, Sobotka PA, Boyle AJ. A Practical Guide for Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure. *Congest Heart Failure* 2008; 14(2): 83-8.
26. Canaud B, Leblanc M, Leray-Morageus H, Delmas S, Klouche K, Beraud J-J. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 51-5.
27. Udani SM, Murray PT. The Use of Renal Replacement Therapy in Acute Decompensated Heart Failure. *Semin Dial* 2009; 22(2): 173-9.
28. Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J. Therapeutic Options for the Management of the Cardiorenal Syndrome. *Int J Nephrol* 2011; article ID: 194910.
29. Ziets R, van der Lubbe N, Hoorn EJ. Current and future treatment options in SIADH. *NDT Plus* 2009; 2(Suppl 3): 12-19.
30. Ponikowski P, Mitrovic V, O'Connor CM, Dittrich H, Cotter G, Massie BM, et al. Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. *Eur Heart J* 2010; 31(11): 1238-46.