

KARDIORENALE SAMMENHENGER VED HJERTESVIKT

Bård Waldum, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Sammenheng mellom hjertesykdom og nyresykdom ble beskrevet allerede for over 140 år siden ved obduksjonsstudier. De siste tiårene er det gjort systematisk forskning som viser at nyresvikt er en av de sterkeste prognostiske faktorene ved hjertesvikt. Samtidig er kardiovaskulær sykdom hovedårsaken til død og sykelighet blant pasienter med nyresvikt. De kardiorenale assosiasjonene er således mangfoldige.

Ronco et al (1) foreslo i 2008 en ny definisjon av det kardiorenale syndrom for å gi et nytt perspektiv på de komplekse kardiorenale sammenhengene. Sykdom i det ene organet påvirker funksjonen i det andre organet og medfører potensielt en ond sirkel med sviktende funksjon i begge organer. Klassifiseringen har blitt kritisert for å mangle klinisk anvendbarhet, men gir en oversikt over de observerte og teoretiske koplinger mellom sviktende hjerte- og nyrefunksjon.

Omtrent 40 % av dagens hjertesviktspasienter har glomerulær filtrasjons hastighet (GFR) under 60 ml/min, noe som vi også har verifisert hos norske pasienter (2). Pasienter med nyresvikt har utvilsomt en forverret prognose med nær en dobling av mortalitetsrisiko ved kombinert hjerte- og nyresvikt (3). Tradisjonelt har nyresvikt ved hjertesvikt vært forklart med hemodynamiske forandringer med redusert GFR som resultat. Redusert GFR medfører blant annet fallende erytropoietinproduksjon, forstyrrelser i kalsium/fosfat/PTH/vitamin D-homeostasen og kronisk inflammasjon som medvirker til dårligere prognose. Glomerulære og tubulære skader er i de siste årene påvist i forbindelse med hjertesvikt. Lesjonene lig-

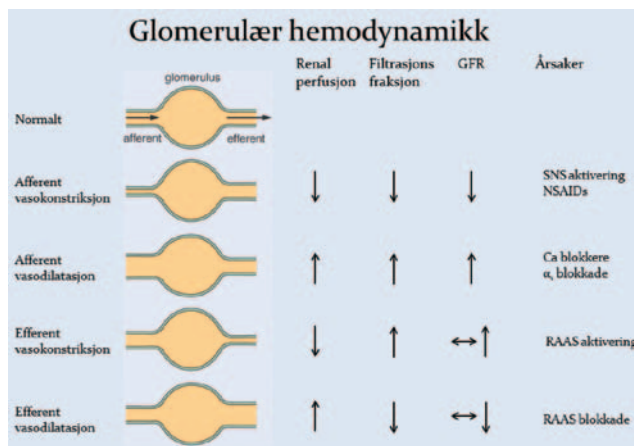
ner det vi ser ved primære nyresykdommer og kan ikke forklares av hemodynamiske forandringer alene.

Jeg vil i denne artikkelen gi en oversikt over patofysiologiske årsaker til nyresvikt ved kronisk hjertesvikt, og behandlingen av kardiorenalt syndrom ved kronisk hjertesvikt blir diskutert. Data fra det norske hjertesviktregisteret blir presentert for å belyse nyresviktens prognostiske betydning hos hjertesviktspasienter.

Årsaker til nyresvikt ved hjertesvikt

Renal hemodynamikk

GFR er en funksjon av renal blodgjennomstrømming og filtrasjonsfraksjon i glomeruli. Hjertesvikt er karakterisert av hjertets manglende evne til å forsyne kroppens organer med adekvat blodgjennomstrømming som en følge av systolisk dysfunksjon, diastolisk



Figur 1: Figuren fremstiller prinsipper for glomerulær hemodynamikk. GFR er en funksjon av renal perfusjon og filtrasjonsfraksjon. For å bevare nyrefunksjonen best mulig over tid må man tilstrebe best mulig renal perfusjon for å forebygge tubulointerstitiell skade og fibrose. Videre må filtrasjonsstrykket holdes lavt for å hindre glomerulær skade og albuminuri. (SNS: det sympatiske nervesystem)

dysfunksjon eller begge. Studier har vist at 25 % reduksjon i kardialt minuttvolum kan resultere i en halvering eller mer av renal blodgjennomstrømning (4). Kroppen evner å opprettholde en normal GFR under slike forhold med å øke sin filtrasjonsfraksjon gjennom en kompleks regulering av vasculær tonus i afferent og efferent arteriole (figur 1).

Angiotensin-konverterende enzymhemmere (ACEi) og angiotensinreseptorblokkere (ARB) vil virke delvis mot denne autoreguleringen (5). Teoretisk vil disse medikamentene bedre renal blodgjennomstrømning, men samtidig redusere filtrasjonstrykket i glomeruli og bidra til redusert filtrasjonsfraksjon. Potensielt vil dette forstyrre nyrenes evne til å opprettholde GFR ved nedsatt renal blodgjennomstrømning.

Ved hjertesvikt trer kompensatoriske mekanismer i verk for å opprettholde adekvat vevsperfusjon. Dette inkluderer salt- og vannretensjon i nyrene for å øke effektivt sirkulerende volum. Overdreven salt- og vannretensjon vil forårsake organstuvning og økt venetrykk. Nyere studier har vist at dette kan bidra til redusert nyrefunksjon ved hjertesvikt. Ved kronisk hjertesvikt var økt venetrykk assosiert til lav GFR hos pasienter med redusert nyregjennomblødning (6), men ikke hos dem som hadde normal nyregjennomblødning. Mekanismene for hvordan høyt venetrykk påvirker GFR er ikke fullt ut forstått. Økt renalt venetrykk øker trykket i nyrens interstitium. Dette kan redusere filtrasjonstrykket i glomeruli, medføre kollaps av renale tubuli, stimulere renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) og det sympatiske nervesystemet og videre indusere tubulointerstitiell inflammasjon og fibrose (7). Effekten av høyt venetrykk på GFR er mest uttalt og best undersøkt hos pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt, men kan også være medvirkende til redusert GFR hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt med redusert nyreperfusjon.

Andre medvirkende årsaker

Selv om hemodynamiske variable er sentrale, er det store individuelle forskjeller i nyrefunksjonen hos ulike pasienter med samme hemodynamiske profil. Renal hemodynamikk forklarer således ikke hele bildet

av sviktende nyrefunksjon ved hjertesvikt. En rekke kardiorenale moderatorer er identifisert som medvirker til progredierende nyreskade ved kronisk nyresvikt.

Komorbiditet

Mange av de tilstandene som disponerer for kronisk hjertesvikt, er også viktige risikofaktorer for utvikling av kronisk nyresvikt. Diabetes mellitus og hypertensjon er assosiert med sykdomsprogresjon og prognose ved både kronisk hjerte- og nyresvikt og opptrer hyppig i begge populasjonene (8). Ved diabetes mellitus er glomerulær hyperfiltrasjon med mikroalbuminuri som klinisk markør det første tegnet på diabetes nefropati. Glomerulær hyperfiltrasjon predikerer raskere tap av GFR, tubulointerstitiell skade og høyere mortalitet. Tilsvarende vil pasienter med hypertensjon ha raskere tap av GFR sammenlignet med normotensive på grunn av glomerulær hypertensjon og progredierende nefrontap. Ved begge tilstander er det dokumentert nytte av RAAS-blokkade. Effekten av RAAS-blokkade i nyrene er redusert glomerulært filtrasjonstrykk, mindre albuminuri og bedret renal blodgjennomstrømning med redusert glomerulær og tubulær skade som resultat.

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet

RAAS er sentral i nyrens autoregulering av renal blodgjennomstrømning og glomerulært filtrasjonstrykk. Angiotensin II er en potent vasokonstriktor som i nyren hovedsaklig virker på efferent arteriole. Konsekvensen er økt filtrasjonsfraksjon og opprettholdt GFR ved redusert blodgjennomstrømning. RAAS er videre sentral i salt- og vannretensjonen som preger kardiorenal svikt. Renin sekreseres hovedsaklig fra det juxtaglomerulære apparat i nyrene som respons på fall i blodtrykk i afferent arteriole og redusert tubulær natriumkonsentrasjon i ascenderende del av Henles sløyfe. Reninsekresjonen skjer hovedsaklig i kortikale glomeruli. Ved hjertesvikt er det særlig sirkulasjonen i disse kortikale glomeruli som er lidende (9), og dette forsterker reninsekresjonen hos hjertesviktspasientene. I tillegg til systemiske hemodynamiske effekter med vasokonstriksjon og retensjon av salt og vann, gir stimulering av RAAS intrarenale effekter med interstitiell fibrose, aktivering

av det sympatiske nervesystem og progredierende nyresvikt (10). RAAS-blokkade er en hjørnestein i hjerteproteksjon ved hjertesvikt og er også en hjørnestein i nyreproteksjon ved primære nefrologiske tilstander. Gjennom å øke renal blodgjennomstrømming og redusere glomerulært filtrasjonsstrykk forebygges interstitielle skader.

Det sympatiske nervesystemet

Det sympatiske nervesystem er kraftig aktivert ved hjertesvikt. På kort sikt bedrer dette det kardiale minuttvolumet, stimulerer reninutskillelse og gir perifer vasokonstriksjon. Økt aktivitet i det sympatiske nervesystem er skadelig på lang sikt med utvikling av systemisk hypertensjon og venstre ventrikkelhypertrofi. Nyrefunksjonen blir lidende av konstriksjon av afferent arteriole, redusert renal blodstrøm og stimulering av RAAS.

Albuminekskresjon i urinen og tubulær skade

Redusert renal perfusjon til metabolsk aktive tubuliceller kombinert med høyt vevstrykk og albuminuri bidrar til tubulointerstitiell skade ved kronisk hjertesviktsvikt. Langtidseffektene vil være fibroseutvikling og nefrontap.

Normalt filtreres små mengder albumin over glomeruli. Svært lite utskilles i urinen pga. tubulær reabsorpsjon. Ved kronisk hjertesvikt er det vanlig med mikroalbuminuri og albuminuri, og grad av albuminutskillelse predikerer utkomme uavhengig av nyrefunksjonen (5). Ved diabetes og hypertensjon er albuminuri en etablert prognostisk markør. Albuminuri er ved disse tilstandene erkjent som et tegn på endotelial dysfunksjon og økt filtrasjonstrykk i glomeruli. Samtidig er albuminuri sett på som toksisk og kan potensielt indusere tubulointerstitielle skader. Ved hjertesvikt sees derimot tap av albumin i urinen i kombinasjon med reduserte filtrasjonstrykk i glomeruli (5). Man tenker seg at albumintap i urinen ved hjertesvikt kan være et resultat av redusert evne til tubulær reabsorpsjon av de små mengder albumin som normalt filtreres over glomeruli. Forklaringen kan være dysfunksjon på grunn av iskemisk skadede tubuliceller (11). Albuminuri ved kronisk hjertesvikt kan således være et tegn på progredierende tubulær skade og derfor være

en tidlig markør på iskemisk tubulær skade i tillegg til at det kan indikere glomerulær skade som følge av komorbiditet.

Anemi

Anemi opptrer ofte med kombinert kronisk hjertesvikt og nyresvikt, og triaden av tilstander blir benevnt som kardio-renal-anemi-syndrom. Både nyresvikt og hjertesvikt disponerer for anemi gjennom redusert produksjon av erythropoetin, økt inflammasjon, relativ jernmangel, redusert benmarg-srespons på erythropoetin, overhydrering og potensielle medikamentbivirkninger (12). Opptreden av anemi vil kunne forverre både hjertefunksjonen og nyrefunksjonen gjennom kompensasjonsmekanismene kroppen iverksetter. Anemi vil forsterke den tubulointerstitielle hypoksi i tillegg til at anemi aktiverer RAAS og det sympatiske nervesystem. Dette kan bidra til økende tubulær skade, fibrose og fallende renal blodflow med påfølgende fall i GFR. Anemi er identifisert som en uavhengig prognostisk faktor på lik linje med nyresvikt hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Data fra det norske hjertesviktregisteret

Det norske hjertesviktregisteret ble etablert i 2000 av en styringsgruppe ledet av Morten Grundtvig ved Sykehuset Innlandet, Lillehammer (13). Man startet med 10 hjertesviktpoliklinikker lokalisert over hele landet som fortløpende registrerte nyhenviste pasienter med hjertesvikt diagnostisert etter kliniske retningslinjer fra *European Society of Cardiology*. Antallet poliklinikker som rapporterte til registeret, hadde i 2006 økt til 24, og 3632 pasienter var inkludert. Pasientene skulle gjennomføre 3 registrerte kliniske visitter i registeret, først ved *baseline*, deretter besøk 2 etter at pasienten var medikamentelt optimalisert og hadde gjennomgått opplæringsprogram. Besøk 3 skulle gjennomføres 6 måneder etter besøk 2. Årlige mortalitetstall ble innhentet fra dødsregisteret.

Nyresvikt definert som eGFR < 60 ml/min var til stede hos 44,9 % av norske polikliniske pasienter med kronisk hjertesvikt (2). Lav GFR ved *baseline* var assosiert med høyere alder, kvinner, etablert perifer

vaskulær sykdom, høyere New York Heart Association (NYHA)-funksjonsklasse, lavere hemoglobin, høyere dose av sløyfediuretika og mer bruk av spironolakton. Dose- ring av RAAS-blokkade i form av ACEi eller ARB var ikke uavhengig assosiert til nyrefunksjonen ved *baseline*. Tilsvarende var dosering av β -blokkade ikke assosiert med GFR ved *baseline*.

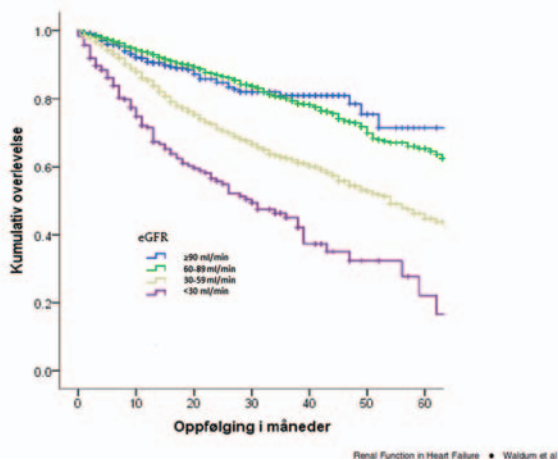
I løpet av en median oppføl- gingstid på 9 måneder tilkom det et gjennomsnittlig fall i GFR på 1,9 ml/min. Gjennomsnittlig falt GFR altså svært lite i forbindelse med optimalisering av hjertesviktmedis- neringen. Hele 37 % av pasientene opplevde derimot et fall i GFR på over 10 % som vil kunne predikere en forverret prognose (14). Predik- torer for forverring av GFR i løpet av oppfølgingstiden var høyere blodtrykk, lavere hemoglobin og bruk av spironolak- ton ved siste visitt, mens intensivering av sløyfediuretikadose var grensesignifikant assosiert til forverring av GFR. Endringer i RAAS-blokkade og β -blokkade påvirket ikke nyrefunksjonen i oppfølgingstiden (2).

GFR var sammen med økende alder og økende NYHA-klasse en uavhengig prediktor for død, og prognosen var markert dårligere ved fallende GFR. Pasienter med GFR under 30 ml/min hadde en median overlevelse på 32 måneder mot 50 måneder hvis GFR ved *baseline* var mellom 30 og 60 ml/min.

Hva vet vi om behandlingen av kardiorenalt syndrom ved kronisk hjertesvikt?

GFR er etablert som en sterk og uavhengig prediktor for mortalitet ved kronisk hjerte- svikt (figur 2). Videre er det vist at rask årlig forverring av GFR er assosiert med dårligere prognose. Bevaring av nyrefunksjonen under behandling av kronisk hjertesvikt synes der- for viktig for å bedre pasientens livsutsikter. Hjerte- og nyreproteksjon bør derfor sees på som en enhet i behandlingen av pasien- ter med kronisk hjertesvikt.

Prognostisk betydning av nyrefunksjon



Figur 2: Kaplan-Meier-plot. Dødelighet relatert til GFR ved inklude- ring. Data fra det norske hjertesviktregisteret.

Pasienter med nyresvikt er systema- tisk ekskludert fra de randomiserte studier som danner basis for moderne hjertesvikt- behandling, og mange har ment at pasienter med nyresvikt har dårlig prognose delvis fordi de ikke blir tilbudt optimal behandling (15).

Nye markører på tubulointerstitiell skade

Nyere markører på tubuliskade har vist en høy sensitivitet og spesifisitet for å påvise tubulointerstitiell skade. De best undersøkte ved kronisk hjertesvikt er N-acetyl-beta-D- glucosaminidase (NAG) og kidney injury molecule 1 (KIM-1) som undersøkes i urin, og neutrofil gelatinase assosiert lipocalin (NGAL) som kan undersøkes i både urin og serum. Markørene har et potensial til tidlig å påvise nyreskade før kreatinin begynner å stige, de kan predikere endepunkter uavhen- gig av nyrefunksjonen og kan hos kroniske hjertesviktspasienter ha et fremtidig poten- sial til å følge hemodynamiske forandringer ved endringer i medikamentell behandling, før dette gir seg utslag i fallende GFR.

RAAS-blokkade

RAAS-blokkade er en hjørnestein i hjer- tesviktbehandlingen med evidens fra flere store randomiserte studier. Det er verdt å merke seg at de fleste studier har ekskludert

pasienter med signifikant nyresvikt. Data tyder likevel på at RAAS-blokkade er minst like gunstig for pasienter med nyresvikt som de store studiene indikerer (16, 17). RAAS-blokkade er også en hjørnestein i renoproteksjon ved kronisk nyresykdom. Gunstige effekter med redusert filtrasjonstrykk, bedret renal blodgjennomstrømning, mindre albuminuri og redusert tubulointerstisiell skade bidrar til stabilisering av GFR over tid. Opp til 30 % stigning i kreatinin som stabiliseres i løpet av en 2 måneders periode, skal tolereres og er assosiert med bedret nyrefunksjon på lang sikt hos pasienter med primær nyresykdom (figur 3). Videre er den nyrebeskyttende effekten funnet å være minst like viktig ved svært redusert GFR. Mye taler for at dette også gjelder ved kronisk hjertesvikt. I våre norske data fant vi ingen negativ påvirkning av nyrefunksjonen ved intensivert RAAS-blokkade ved en median oppfølging på 9 måneder. Ved lengre observasjonstid ville vi teoretisk kunne forvente en gevinst av intensivert RAAS-blokkade også på GFR.

En viktig bemerkning er at RAAS-blokkade interfererer med nyrens autoregulering og gjør pasientene mer utsatt for akutt forverring av nyrefunksjonen ved opp-treden av interkurrente lidelser som påvirker renal blodgjennomstrømning. Økende alder, mer avansert vaskulær sykdom og høye doser diuretika kjennetegner pasienter som

er mer disponert for akutt nyresvikt under RAAS-blokkade. Dehydrering, hypotensjon, akutt pumpesvikt og tilsvarende vil kunne resultere i akutt fall i GFR da nyren ikke evner å øke sitt filtrasjonstrykk ved fall i renal blodgjennomstrømning. Forbigående reduksjon i dose eller forbigående seponering vil da kunne være nødvendig til interkurrent lidelse er reversert og RAAS-blokkade kan reintrodueres. Tilstedeværelse av nyrearteriestenose må vurderes hos pasienter som tolererer RAAS-blokkade dårlig siden denne tilstanden gjør nyren mer avhengig av angiotensin II-indusert vaso-konstriksjon av efferent arteriole for å opprettholde sitt glomerulære filtrasjonstrykk. RAAS-blokkade er ikke kontraindisert ved nyrearteriestenose, men nyrearteriestenose kan være en mulig forklaring på at pasienten tolererer medikasjonen dårlig. Intervasjonen kan potensielt gjøre at disse pasientene tolererer RAAS-blokkade bedre.

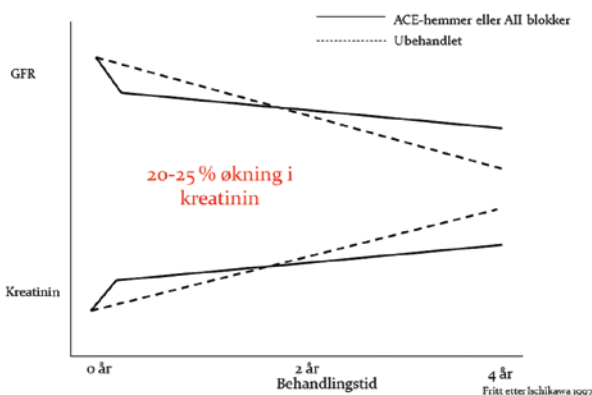
ACEi og ARB bør sees på som likeverdige når det gjelder nytte og potensiell skade hos pasienter med nyresvikt. En bør likevel vite at ACEi har hovedsaklig renal eliminasjon, mens ARB har en hepatisk metabolisme. Dette har betydning for dosering ved sterkt redusert nyrefunksjon, hvor ACEi-måldose bør reduseres, mens dosering av ARB er mer uavhengig av GFR.

β-blokkade

β-blokkere er en annen medikamentell hjørnestein ved hjertesvikt med sin kardiale effekt på det sympatiske nervesystem. Med tanke på nyrefunksjonen er β-blokkere ansett som nøytrale, men β-blokkere hemmer reninaktivering og kan ha positiv effekt på nyrefunksjonen på sikt via hemming av RAAS. Carvedilol har i tillegg α₁-blokkende effekt og er beskrevet å ha positive renale effekter utover andre β-blokkere (18). Dette kan være relatert til bedring av renal blodgjennomstrømning gjennom dilatasjon av afferente arteriole.

Det må også bemerkes at noen β-blokkere som atenolol, har renal eliminasjon og dermed fordrer dosereduksjon ved forverring av

Nyrefunksjon og RAAS blokkade over tid



Figur 3: Opp til 30 % stigning i kreatinin som stabiliseres i løpet av en 2 ukers periode, skal tolereres ved initiering av RAAS-blokkade. Over tid vil økt renal blodgjennomstrømning og redusert filtrasjonstrykk medføre gevinst av behandlingen på nyrefunksjonen.

nyrefunksjonen. De mest brukte β -blokkere i hjertesviktbehandlingen i Norge idag er derimot metoprolol og carvedilol som begge har hepatisk metabolisme.

Diuretika

Diuretika har i flere årtier vært sentral i behandlingen av stuvningssymptomer ved kronisk hjertesvikt. Økte fylningstrykk er tenkt å påvirke hjertets remodellering og forverre hjertesvikt, og enkeltstudier indikerer at aggressiv volumkontroll er forbundet med bedret prognose (19). Effekt på mortalitet av sløfydiuretika er derimot ikke vist. Tvert imot er det i flere studier vist en sterk sammenheng mellom sløfydiuretika og økt mortalitet. Denne sammenhengen synes å være relatert til nevrohormonell aktivering (20). Sløfydiuretika stimulerer reninsekresjon fra det juxtaglomerulære apparatet ved å blokkere natrium/kalium/2-klor-kotransport inn i cellene i macula densa. Disse cellene registrerer natriumkonsentrasjonen i oppadstigende del av Henles sløyfe. Nevrohormonell aktivering kombinert med økt fare for dehydrering ved overdreven diuretikabruk kan redusere renal blodgjennomstrømming og GFR ved kronisk hjertesvikt. Samtidig synes volumkontroll ved bruk av diuretika viktig for å forebygge nyreskade på grunn av høye renale ventrykk (21). Diuretika fremstår med dagens kunnskap som et tveegget sverd både når det gjelder nyrefunksjonen og prognose hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Aldosteronblokkade

Spironolakton og eplerenon synes å bedre mortalitet og morbiditet hos hjertesvikt-pasienter med systolisk dysfunksjon, men bekymring rundt økende hospitalisering for akutt nyresvikt og hyperkalemi kom i kjølvannet av økt bruk (22). Det er bekymringsfullt at vi fant at bruken av spironolakton i Norge var størst hos pasientene med dårligst nyrefunksjon og hvor medikamentet i utgangspunktet er kontraindisert (2). Pasienter med dårligst nyrefunksjon er dem som har størst risiko for komplikasjoner av behandlingen i form av forverring av nyresvikt og hyperkalemi. Vi fant at bruk av spironolakton var assosiert med forverring av GFR under oppfølgingen av norske hjertesviktspasienter. Nøye seleksjon og oppføl-

ging av pasienter som settes på aldosteronblokkade, synes påkrevet for å oppnå de positive effektene som er dokumentert av behandlingen.

Hjerte-resynkroniseringsbehandling

Resynkronisering av kontraksjon av høyre og venstre ventrikel ved hjelp av biventrikulær pacemaker er vist å bedre venstre ventrikelfunksjon hos utvalgte pasienter. Behandlingen er også vist å bedre GFR (23). Dette understreker betydningen av minuttvolum for renal blodgjennomstrømming og GFR.

Oppfølging

Som skissert over vil ikke prinsippene for behandling av kronisk hjertesvikt hos pasienter med nyresvikt avvike fra nyrefriske. RAAS-blokkade kan være spesielt gunstig hos disse pasientene. Det er derimot viktig å forstå at moderne hjertesviktbehandling interferer med kroppens normale autoregulering av blodgjennomstrømming og filtrasjonstrykk i nyrene. Medikamendringer, interkurrent sykdom og ytre påvirkninger kan på kort tid forstyrre renal hemodynamikk som nødvendiggjør raske justeringer i pasientens behandlingsregime. Dette fordrer hyppige kontroller, god pasientoppfølging og lav terskel for at pasienten kan søke kontakt med behandlingsapparatet. En tettere oppfølging av disse pasientene er nødvendig for å forebygge nyrekomplikasjoner og bedre pasientens prognose. Nye markører for nyreskade vil i fremtiden gi oss muligheten til raskere å monitorere hemodynamiske endringer i nyrene. Diuretikado-ser bør vurderes jevnlig for å opprettholde euvolemi og forhindre nevrohormonell aktivering. Dosering av RAAS-blokkerende medikamenter bør være dynamisk, og en påtvunget reduksjon i dose bør ikke nødvendigvis sees på som permanent. Et tettere samarbeid mellom nefrolog og kardiolog rundt håndteringen av pasientene med kardiorenal svikt vil kunne gi færre akutte nyrerelaterte komplikasjoner og kunne bedre pasientgruppens alvorlige sykелighet og dødelighet.

Takk til professor Ingrid Os, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål og Arne Westheim, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål for konstruktive innspill til artikkelen.

Referanseliste

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1527-39.
2. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2010; 16:374-80.
3. 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; 47:1987-96.
4. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39 Suppl 4:10-21.
5. 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; 98:121-9.
6. 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; 9:872-8.
7. Jin C, Hu C, Polichnowski A, et al. Effects of renal perfusion pressure on renal medullary hydrogen peroxide and nitric oxide production. *Hypertension* 2009; 53:1048-53.
8. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:309-16.
9. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69:57-64.
10. Liang B, Leenen FH. Prevention of salt-induced hypertension and fibrosis by AT1-receptor blockers in Dahl S rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51:457-66.
11. Pollock CA, Poronnik P. Albumin transport and processing by the proximal tubule: physiology and pathophysiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:359-64.
12. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16:603-7.
13. Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Flonaes B, Westheim A. Characteristics, implementation of evidence-based management and outcome in patients with chronic heart failure Results from the Norwegian heart failure registry. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010.
14. Khan NA, Ma I, Thompson CR, et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:244-53.
15. 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; 44:1587-92.
16. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109:1004-9.
17. Saltzman HE, Sharma K, Mather PJ, Rubin S, Adams S, Whellan DJ. Renal dysfunction in heart failure patients: what is the evidence? *Heart Fail Rev* 2007; 12:37-47.
18. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70:1905-13.
19. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122:265-72.
20. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:375-82.
21. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2233-41.
22. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148:971-8.
23. 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 Cardiac Fail* 2008; 14:539-46.