

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ,
КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Калиев Р.Р.

Кыргызская Государственная медицинская академия

им. И.К. Ахунбаева,

Бишкек, Кыргызская Республика

Большая часть пациентов, поступающих в стационары, имеют различную степень дисфункции сердца и почек. Первичные нарушения одного из этих двух органов часто вызывает вторичную дисфункцию или повреждение другого. Подобная взаимосвязь представлена в патогенетической основе клинического понятия, названного кардиоренальным синдромом (КРС)¹. Хотя обычно он рассматривался как состояние, характеризующееся началом и/или прогрессированием почечной недостаточности вторичной от сердечной недостаточности². Термин «КРС» также используется для описания негативного эффекта редукации ренальной функции на сердце и циркуляцию³. Отсутствие ясности в определении и сложность данного кластера состояний способствовали возникающим трудностям в отношении своевременности диагноза и лечения⁴. Эти недостатки в результате новых достижений в фундаментальных и клинических дисциплинах нивелированы и улучшили наше понимание органических взаимосвязей, и показали эффективность некоторых видов терапии для ослабления как кардиальных, так и ренальных повреждений⁵. Итак, для более четкого определения элементов клинических проявлений, патофизиологии, диагностики и ведения есть необходимость в комплексном исследовании природы КРС и его различных клинических подтипов.

КРС: определение. Упрощенно КРС представляли как развитие в исходно нормальной почке дисфункций в результате болезни сердца, что предполагало наличие здорового сердца необходимого для нормальной работы почек⁶. Данная концепция была недавно отвергнута, и предлагается более ясное определение КРС⁶. Так, к КРС относят разные острые и хронические состояния, где первичная недостаточность

органа может развиваться в сердце, так и в почке⁷.

Предыдущая терминология не всегда позволяла врачам идентифицировать и давать полную характеристику хронологии патофизиологических взаимосвязей, которые проявлялись при специфических типах комбинированных сердце/почки нарушениях. Больное сердце имеет ряд негативных эффектов на работу почек, но, в то же самое время, ренальная недостаточность может вызвать значительное повреждение кардиальной функции⁷. Следовательно, прямой и опосредованный эффекты каждого органа, который становится дефектным, способен инициировать и утвердить комбинированное нарушение из двух органов через комплекс сложных нейрогормональных механизмов обратной связи. По этой причине, подразделение КРС на 5 различных типов, кажется, обеспечивает более точный и логически корректный подход.

1 типу (острому) КРС характерно быстрое ухудшение кардиальной функции с последующим возникновением острого почечного повреждения (ОПП). Острая сердечная недостаточность (СН) может быть подразделена на 4 подтипа: гипертензивный отек легкого с сохранной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), острая декомпенсация хронической СН, кардиогенный шок и преимущественно правожелудочковая недостаточность⁸. 1 тип КРС встречается довольно часто. Ежегодно большое число пациентов поступают в больницы как с развившейся недавно острой СН, так и острой декомпенсацией хронической СН⁹. Среди этих пациентов, преморбидная хроническая ренальная дисфункция является обычным наблюдением, что предрасполагает ОПП¹⁰. Механизм, через который начинается острая СН или острая декомпенсация хронической СН, приводящий к ОПП является множественным и комплексным². Клиническое значение каждого

механизма, вероятно, варьирует от большого к большому (например, острый кардиогенный шок против гипертензивного отека легкого) и от ситуации к ситуации (острая вторичная СН в результате перфорации листка митрального клапана при инфекционном эндокардите против ухудшения правосторонней СН из-за неподатливости на диуретическую терапию). При острой СН, ОПП кажется более тяжелым у пациентов с падением фракции выброса ЛЖ в отличие от тех с сохраненной функцией ЛЖ и по частоте достигает >70% среди пациентов с кардиогенным шоком¹¹. Более того, ренальную дисфункцию находят постоянно, и она выступает как независимый фактор риска одногодичной смертности от острой СН, в том числе при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST¹². Вероятной причиной этому служит острое снижение ренальной функции, что не просто действует как маркер тяжести заболевания, а сочетается с ускорением кардиоваскулярной патобиологии из-за активации воспалительных путей^{7,13}.

При I типе КРС, особой клинической проблемой является то, как начало ОПП влияет на прогноз и лечение острой СН. Первый клинический принцип заключается в том, что начало ОПП как параметр подразумевает неадекватную перфузию почек, пока не доказано обратное, который должен оперативно рассматриваться врачами для диагностики низкого сердечного выброса и/или заметного роста венозного давления, приводящих к перегрузке почек, используя для этого физический осмотр, дополнительные инструментальные и лабораторные методы.

Второе важное последствие I типа КРС – это ослабление ответа на диуретики. В условиях застоя уменьшение ответа на мочегонные может быть результатом физиологического феномена торможения диуреза¹⁴ и постдиуретической ретенции натрия¹⁵. Касательно отягощения ОПП, после назначения мочегонных в высокой дозе или в комбинации, то это может действовать как дополнительный, ятрогенный механизм. Тем не менее, они очень полезны у больных СН при наличии системной перегрузки жидкостью с целью достижения постепенного

диуреза. Дозу петлевых диуретиков следует титровать в соответствии с почечной функцией, систолическим АД и анамнезом при хроническом потреблении мочегонных. Высокая доза чревата появлением звона в ушах, поэтому лучше переносится пролонгированная инфузия диуретика в малой дозе.

Динамическое измерение сердечного выброса (вместе с мониторингом АД, анализом пульсового контура или доплерографией) и венозного давления должно сопровождать адекватную и целенаправленную диуретическую терапию. Это позволяет разработать безопасную навигацию в рискованной ситуации с комбинацией СН и ОПП. Если появляется резистентность к мочегонным при явлениях перегрузки жидкостью, несмотря на оптимизацию сердечного выброса, удаление изотонической жидкости достигается с помощью экстракорпоральной ультрафильтрации.

Появление ОПП с или без сопутствующей гиперкалиемии может также влиять на исход пациента при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонистов альдостерона (медикаментов, которые показывают в больших рандомизированных контролируемых испытаниях увеличение выживаемости при СН и инфаркте миокарда)¹⁶. Однако следует обеспечить хороший мониторинг за почечной функцией, уровнем калия, перевесом потенциальной пользы над частыми рисками их применения, даже среди этих пациентов.

Срочное предписание β -блокаторов при I типе КРС обычно не рекомендуется. Подобная терапия должна быть начата, когда состояние больного стабилизируется физиологически, и исчезнет синдром низкого сердечного выброса. У некоторых больных ударный объем все же не увеличивается, а относительная и абсолютная тахикардия поддерживает адекватный сердечный выброс. Блокада такой компенсаторной тахикардии и симпатической системной инотропной компенсации может форсировать появление кардиогенного шока и последующего роста смертности¹⁷. Особый интерес вызывает применение β -блокаторов,

экскретируемых через почки, таких как атенолол или соталол, изолированно или в комбинации с антагонистами кальция¹⁸. Это не должно препятствовать медленному, осторожному титрованию β -блокаторов, раз пациент находится гемодинамически в стабильном состоянии.

Во время развития и после инфаркта миокарда недостаточное лечение почечной дисфункции является обычной практикой¹⁹. При этом внимание следует направить на сохранение работы почек, возможно так же энергично, как попытка спасти и предохранить мышцу сердца. Ухудшение ренальной функции во время наступления инфаркта миокарда с элевацией ST-сегмента является мощным и независимым предиктором госпитальной и 1-годовой смертности^{11,12}. Среди пациентов, которые подвергаются чрескожной коронарной интервенции или кардиохирургической операции, даже незначительное повышение креатинина сыворотки крови (на >0.3 мг/дл) сопровождается увеличением продолжительности пребывания в стационаре и смертности²⁰. В этом контексте рост креатинина сыворотки крови служит не просто маркером тяжести заболевания, но, скорее всего, это подразумевает начало ОПП, действующего как причинный фактор ускорения кардиоваскулярного повреждения через активацию нейрорегормональных, иммунологических и воспалительных механизмов⁷. Нет еще специфических лечений, направленных на защиту почек, в этих обстоятельствах. Несмотря на некоторые предварительные обнадеживающие результаты, показания к использованию несиригида остаются противоречивыми, а новые негативные итоги рандомизированных контролируемых исследований²¹ предполагают, что данный агент, вероятно, не принесет ощутимой клинической выгоды.

Очень специфичной и обычно угрожающей почечной функцией ситуацией является назначение радиоcontrastных агентов для обследований при острых кардиальных заболеваниях³². Они требуют применения среди данных групп высокого риска соответствующих профилактических мер, для устранения возможности возникновения радиоcontrastной нефропатии²². Следовательно, выяснение

присутствия 1 типа КРС помогает обозначить популяцию с высокой смертностью и требует быстрого, внимательного, системного и мультидисциплинарного подхода с привлечением кардиолога, нефролога, реаниматолога, кардиохирурга и других специалистов.

При 1 типе КРС ранняя диагностика ОПП остается проблемой²³, что также верно для 3 типа КРС, где ОПП предполагается как первичный иницирующий фактор, приводящий к кардиальной дисфункции. В обоих случаях такой классический маркер, как креатинин, повышается, когда ОПП уже существует и очень мало возможностей для его предупреждения или сохранения почек. Поэтому сейчас появился интерес к усовершенствованию методов ранней диагностики КРС и обнаружения новых биомаркеров ОПП. Ассоциированный с желатиной нейтрофилов липокалин (АЖНЛ), кажется, пригоден в качестве одного из очень ранних маркеров, обнаруживаемого в крови и моче людей с ОПП²⁴. АЖНЛ в моче и крови является ранним предиктором ОПП у взрослых и у детей, как в хирургии сердца, так и в отделении интенсивной помощи (ОИП)²⁵. Среди пациентов из этих подразделений подъем креатинина в крови наблюдается несколько позже от 48 до 72 часов²⁶. АЖНЛ также может выступать как биомаркер задержки функции трансплантированной почки²⁷, ОПП после применения радиоcontrastа²⁸ и при критических состояниях в ОИП²⁹.

Цистатин С, как явствует, лучший предиктор гломерулярной функции, чем креатинин сыворотки крови, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), поскольку его уровень в крови не зависит от возраста, пола, расы и мышечной массы³⁰. Цистатин С предсказывает ОПП и необходимость почечно-заместительной терапии раньше, чем креатинин³¹. Сывороточный цистатин С сравним по информативности с АЖНЛ при ОПП после рентгенcontrastной кардиохирургии³². Оба биомаркера предсказывают ОПП к 12 часам, хотя АЖНЛ превосходит цистатин С по времени диагностики. При их совместном применении, они могут прояснить комбинированную характеристику структурных и морфологических

расстройств почек.

1-молекула повреждения почек является белком, обнаруживаемым в моче после ишемического или нефротоксического повреждения клеток проксимальных канальцев³³, и кажется высокоспецифичным для ишемического ОПП. Вместе с АЖНЛ, который высоко чувствителен, они могут выступать важными маркерами ранней фазы ОПП.

Биомаркеры такие, как N-ацетил-β-(D)-глюкозаминидаза, интерлейкин (ИЛ)-18 и другие предполагаются как интересные и обнадеживающие соучастники диагноза развития ОПП и прогрессирования ХБП. В будущем возможно расширение «списка» биомаркеров, который включает ряд молекул, как в сыворотке, так и в моче, что должно сопровождаться с улучшением их специфичности и чувствительности.

2 тип (хронический) КРС характеризуется как хроническая аномалия кардиальной функции (например, хроническая застойная СН), приводящая к прогрессирующей ХБП. Ухудшение ренальной функции, в контексте СН, сочетается с побочными исходами и продлением пребывания в стационаре²². Распространенность ренальной дисфункции при хронической СН по сообщениям составляет почти 25%³⁴. Даже слабое падение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значительно повышает риск смертности³¹ и считается маркером тяжести сосудистых заболеваний³⁵. Независимые предикторы ухудшения функции включают старший возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет и острый коронарный синдром.

Механизмы, находящиеся в основе ухудшения почечной функции, вероятно, при острой против хронической СН различаются. Хроническая СН, вероятно, характеризуется через продолжительную редукцию ренальной перфузии, часто предрасполагающую к микро- и макрососудистым заболеваниям. Хотя большая часть пациентов с низкой расчетной СКФ имеют худший функциональный класс СН по NYHA, нет последовательных доказательств ассоциации между фракцией выброса ЛЖ и расчетной СКФ.

Пока очень ограничены представления о патофизиологии ренальной дисфункции

в условиях даже развитой СН. В данной обстановке, где можно интуитивно рассматривать преобладание гемодинамического механизма, исследование ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheretization Effectiveness)³⁶ выявило отсутствие связи между каким-либо переменными при катетеризации легочной артерии и уровнем креатинина в сыворотке крови у 194 пациентов. Была обнаружена зависимость лишь от давления в правом предсердии, что предполагает большую важность ренального застоя. Ясно, что гипоперфузия сама по себе не способна объяснить ренальную дисфункцию в этой ситуации. Требуются дальнейшие поиски механизмов, которые важны для разработки целенаправленных и физиологически обоснованных подходов к терапии.

Нейрогормональные аномалии проявляются избыточной продукцией вазоконстрикторных медиаторов (эпинефрина, ангиотензина, эндотелина) и изменением чувствительности и/или освобождением эндогенных вазодилатирующих факторов (натрийуретического пептида, оксида азота). Фармакотерапия, применяемая для управления СН, может ухудшить функцию почек. Диурез-ассоциированная гиповолемия, раннее внедрение блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индуцированная медикаментами гипотензия, все они подозреваются как факторы-соучастники².

Совсем недавно возрос интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина, способствующего более выраженной анемии среди таких больных, что можно было бы ожидать только при почечной недостаточности³⁷. Активация рецепторов эритропоэтина при сердечной недостаточности способна предохранять миоциты от апоптоза, фиброза и воспаления³⁸. Предварительные итоги клинических исследований показали, как назначение эритропоэз-стимулирующих агентов пациентам с хронической СН, ХБП и анемией сопровождается улучшением кардиальной функции, редукцией размеров ЛЖ и уменьшением уровня В-типа натрийуретического пептида

(ВНП)³⁹. Пациенты со 2 типом КРС более подвержены к приему петлевых диуретиков, а также они получают их в более высокой дозе сравнительно с аналогичными больными со стабильной почечной функцией⁴⁰. Лечение подобными лекарствами может участвовать в развитии и прогрессировании повреждений почек. Однако такие методы терапии могут просто идентифицировать больных с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, и таким образом, предрасположенность скорее к ренальной дисфункции, вместо того, чтобы выяснить ответственность за ухудшение функции.

Почечная несостоятельность довольно распространена среди пациентов с СН и является прямым негативным прогностическим фактором, как при диастолической, так и систолической дисфункции желудочка и тяжелой СН⁴¹.

Логическое практическое значение многочисленных данных об увязке ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том, что надо уделять больше внимания сокращению риска факторов и оптимизации применения медикаментов среди таких пациентов. В то же время недостаточное лечение по этим параметрам вызывает фармакодинамическое следствие, способное привести к неблагоприятным исходам, как у индивидуума, так и на уровне общественного здравоохранения. Тем не менее, важно признать, что врачи, учитывая то, как эти пациенты часто сталкиваются с конкурирующим терапевтическим выбором, в последние два десятилетия не включали пациентов со значительными почечными заболеваниями в крупные рандомизированные контролируемые испытания при хронической СН, за исключением исследования MERIT-HF (Metoprolol Controlled-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure)⁴².

3 типу КРС (острому ренокардиальному синдрому) свойственно внезапное и первичное ухудшение почечной функции (например, ОПП, ишемия или гломерулонефриты), приводящие к острой кардиальной дисфункции (например, ишемии, аритмии, СН). 3 тип КРС кажется, встречается реже, чем 1 тип КРС, но это, вероятно, обусловлено меньшим количеством

систематических исследований. ОПП является растущим нарушением среди пациентов в стационарах и ОИП. Когда был внедрен консенсус RIFLE (risk, injury, and failure; loss; and end stage kidney disease) ОПП было идентифицировано почти в 9% случаев среди стационарных пациентов⁴³. В крупных работах из ОИП ОПП было зарегистрировано более чем у 35% пациентов⁴⁴. ОПП может повреждать сердце через ряд путей, иерархия которых еще не установлена. Перегрузка жидкостью может способствовать развитию отека легких. Гиперкалиемия, как известно, приводит к аритмиям и даже остановке работы сердца. Не леченая уремия нарушает сократимость миокарда из-за накопления депрессивных факторов⁴⁵ и перикардита⁴⁶. Ацидемия вызывает легочную вазоконстрикцию⁴⁷, которая в свою очередь сочетается с правосторонней СН. Ацидемия, вероятно, имеет отрицательный инотропный эффект⁴⁸ и может вместе с электролитными нарушениями способствовать увеличению риска аритмий⁴⁹. Наконец почечная ишемия может активизировать воспаление и апоптоз на уровне сердца⁷.

Уникальна ситуация с развитием 3 типа КРС при двухстороннем стенозе почечной артерии (или одностороннем стенозе артерии солитарной почки). Пациенты с этим состоянием склонны к острой или декомпенсации хронической СН из-за диастолической дисфункции, связанной с длительной избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой оси и повышением АД, ренальной дисфункции с задержкой натрия и воды, а также острой ишемии миокарда при увеличении потребности в кислороде как результат интенсивной периферической вазоконстрикции⁵⁰. У этих пациентов блокада ангиотензина обычно требуется для лечения артериальной гипертензии и СН. Однако, поскольку СКФ очень зависима от ангиотензина, такая терапия может привести к существенной декомпенсации почечной функции. Тем не менее, управление подобных необычных пациентов еще не стало субъектом больших рандомизированных исследований, а те лица, показывающие почечную декомпенсацию при назначении иАПФ или БРА, являются

кандидатами на ренальную реваскуляризацию⁵⁰.

Чувствительные и специфичные биомаркеры повреждения сердца могут помочь врачам в диагностике и лечении 3 типа КРС рано, и возможно более эффективно. Кардиальные тропонины являются биомаркерами для ишемического повреждения миокарда, и они коррелируют с исходами в общей популяции и специфичны у почечных пациентов⁵¹. Маркером стресса миоцита считается ВВП, который позволяет диагностировать острую и острейшую декомпенсацию хронической СН⁵². Последний также признан как прямой предиктор кардиоваскулярных событий и общей смертности в обычной популяции, а также среди пациентов с почечной недостаточностью⁵³. При СН, несмотря на высокие уровни ВВП сыворотки крови, его физиологические эффекты (вазодилатирующий, диуретический и натрийуретический), вероятно, не достаточны для предотвращения прогрессирования болезни и КРС. Новые данные предполагают резистентность к ВВП и/или относительное превосходство биологически неактивного предшественника ВВП⁵⁴. При 4 типе КРС (будет представлен ниже) наблюдалась ассоциация между повышенными уровнями ВВП и ускорением прогрессирования недиабетических ХБП до терминальной стадии⁵⁵.

Миелопероксидаза является маркером изменения мегабололиза миоцита, окислительного стресса и воспаления, особенно при остром коронарном синдроме⁵⁶. Окислительный стресс может привести к апоптозу и некрозу миоцитов, и он сопровождается аритмиями и эндотелиальной дисфункцией с потенциальной ролью в патогенезе КРС⁵⁷. Цитокины, такие как тумор некротизирующий фактор (ТНФ), ИЛ-1 и ИЛ-6 могут иметь диагностическое значение, как ранние биомаркеры КРС, но они оказывают патогенетическую роль, приводя к повреждению клеток миокарда и апоптозу⁵⁸, и выступая в качестве посредника вредителя миокарда при ишемической ОПП⁵⁹.

Развитие ОПП влияет нередко на решение вопроса об использовании препаратов, предписываемых обычно больным с хронической СН. Например, рост креатинина сыворотки крови от 1.5 мг/дл (130 μ моль/л) до 2.0 мг/дл (177

μ моль/л) на диуретической терапии или иАПФ, заставляет некоторых клиницистов снижать дозу лекарств или даже отменять их. Это может, в ряде случаев, привести к острой декомпенсации СН. Необходимо напомнить, что иАПФ не повреждают почки, а скорее модифицируют интратенальную гемодинамику и редуцируют фильтрационную фракцию. Они предохраняют почки через уменьшение патологической гиперфильтрации. Если почечная функция недостаточно стабилизируется или возникают другие опасные ситуации (например, гипотензия, гиперкалиемия) продолжать лечение иАПФ и БРА нельзя.

Наконец, если ОПП становится тяжелым и начинается почечно-заместительная терапия, возникает кардиоваскулярная нестабильность из-за быстрых вторичных изменений водного и электролитного баланса на диализе, что может индуцировать гипотензию, аритмии и ишемию миокарда. Постоянная техника почечного замещения, которая минимизирует такую сердечно-сосудистую нестабильность, кажется, физиологически безопасной и более логичной в такой ситуации⁶⁰.

4 тип КРС (хронический ренокардиальный синдром) – это когда первичная ХБП (например, хронический гломерулонефрит), способствует падению сердечной функции, гипертрофии желудочка, диастолической дисфункции и/или увеличению риска побочных кардиоваскулярных событий. Сегодня ХБП подразделяется на 5 стадий, что основано на комбинации проявлений повреждения почек и уровнях падения СКФ⁶¹. Когда эти критерии были использованы, современные расчеты выявили, что почти 11% взрослого населения страдает от ХБП⁶², следовательно, существует огромная проблема в здоровье людей. Фактически сегодня ХБП включает субъектов с уровнем креатинина сыворотки крови, прежде отпускаемых без наблюдения, как не характерных для значительной дисфункции почек.

Лица с ХБП имеют крайне высокий кардиоваскулярный риск⁶³. Так, более чем 50% смертей в когорте с 5 стадией ХБП относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям. Показатель 2-годичной смертности после инфаркта миокарда

у больных с 5 стадией ХБП составляет 50%⁶⁴. Сравнительно, в общей популяции 10-летняя постинфарктная смертность достигает лишь 25%. Пациенты с ХБП имеют от 10 до 20-кратное увеличение риска кардиальной смерти в отличие от соответствующей по возрасту/полу контрольной группы людей без ХБП^{24,64}. Частично данная проблема может быть связана с фактом, когда такие индивидуумы не подвергаются риск-модифицирующим интервенциям в сравнении с их двойниками без ХБП⁶⁵.

Менее тяжелые формы ХБП также могут быть ассоциированы со значительными сердечно-сосудистыми рисками. Доказательства о повышении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности получены при наблюдении за случаями с легкими-умеренными (стадии от 1 до 3) ренальными дисфункциями, происходящими, главным образом, из исследования на базе общин²⁴. Эти изучения зафиксировали обратную взаимосвязь между функцией почек и побочными кардиоваскулярными исходами (последовательно встречающаяся на уровнях расчетной СКФ <60 мл/мин/1.73 м²).

Среди когорты с высоким риском базальный клиренс креатинина является заметным и независимым предиктором краткосрочных исходов, в основном инфаркта миокарда и смерти⁶⁶. Аналогичные выводы также были получены в исследовании инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST⁶⁷, а эффект оказался независимым от оценки риска тромбозиса⁶⁸.

В крупномасштабных исследованиях (например, SOLVD [Studies Of Left Ventricular Dysfunction], TRACE [Trandolapril Cardiac Evaluation], SAVE [Survival And Ventricular Enlargement], and VALIANT [Valsartan in Acute Myocardial Infarction]), в которых авторы исключили лиц с базальным креатинином сыворотки крови ≥ 2.5 мг/дл, снижение почечной функции ассоциировалось существенно с большой смертностью и нежелательными сердечно-сосудистыми событиями⁶⁹⁻⁷².

Побочные кардиоваскулярные исходы у ренальных пациентов сопровождалась с появлением в сыворотке крови специфических биомаркеров²⁴. Тропонины, ассиметричный

диметиларгинин, 1 тип ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), гомоцистеин, натрийуретический пептид, С-реактивный протеин, протеин сывороточного амилоида А, гемоглобин, модифицированный ишемией альбумин являются биомаркерами, чьи уровни коррелируют с сердечно-сосудистыми исходами у больных ХБП²⁴. Эти наблюдения обеспечивают механическую связь между хроническим воспалением, субклинической инфекцией, ускорением атеросклероза, сердечно-почечными взаимоотношениями и негативными кардиоваскулярными, почечными исходами²⁴.

Пропорция лиц с ХБП, получающих соответствующую терапию для модификации кардиоваскулярных рисков низкая, чем в общей популяции. Этот «терапевтический нигилизм»⁷³ основан на заботе ухудшения почечной функции⁷⁴ и ведет к лечению только <50% пациентов с ХБП комбинацией аспирина, β -блокаторов, иАПФ и статинов⁷⁵. В когорте, состоящем из >140 000 пациентов, 1 025 человек с документированным ХБП после инфаркта миокарда, мало вероятно, что получали аспирин, β -блокатор или иАПФ, в отличие от пациентов без ХБП. Кроме того, у пациентов с ХБП отмечалось такое же снижение смертности к 30-дню, как у пациентов без ХБП, когда они получали комбинацию лекарств⁷⁵.

Потенциальные причины такого субтерапевтического вмешательства включает озабоченность по поводу дальнейшего ухудшения почечной функции, связанной с терапией токсичные эффекты и/или результаты низкого клиренса. Обычно многие препараты, необходимые для управления осложнений развившейся ХБП, считаются безопасными при сопутствующей патологии сердца. К ним относятся агенты для кальций-фосфатного баланса и гиперпаратиреоидизма, стимуляции эритропоэза и витамины. То же самое, как представляется, следует поддерживать для новых схем, например, антагонистов системы эндотелина, блокаторов рецепторов аденозина и вазопрессина, супрессоров воспаления⁷⁶⁻⁷⁹. Для иммуносупрессивных лекарств существуют противоречия относительно эффекта некоторых из них на сердце, что диктует необходимость дальнейших исследований в данной сфере⁸⁰.

Проблема кровотечения рассматривается для ее снижения у больных с тяжелой ХБП, получающих аспирин или клопидрогел, несмотря на слабость взаимоотношения риска кровотечения и пользы⁸¹. Другие медикаменты требуют также полного анализа за и против, в том числе диуретики, дигиталис, блокаторы кальциевых каналов и несиритид²⁴. Тем не менее, когда адекватно титруют и мониторируют, кардиоваскулярные медикаменты можно безопасно назначать при ХБП с пользой аналогичной как в общей популяции⁸².

Недостаток эффекта популяционно-специфического лечения при ХБП делает терапевтический выбор особенно проблематичным. В особенности у больных с развитой ХБП инициация или наращивание дозы иАПФ или БРА может ускорить клинически значимое ухудшение ренальной функции или усугубить гиперкалиемию. Последняя опасно усиливается при использовании антагониста альдостерона. Такие пациенты, если лечатся агрессивно, подвергаются значительному риску развития зависимости от диализа или угрожающей жизни гиперкалиемических аритмий. Даже при осторожном лечении нельзя исключить появление опасных кардиоваскулярных осложнений.

Это соответствует заметке, когда увеличение креатинина до 30%, которое возвращается к нормальному уровню в течение двух месяцев, действительно ассоциировалось с долгосрочной нефропротекцией в систематическом обзоре 12 рандомизированных контролируемых исследований⁸³. Эти результаты привносят практические рекомендации, по которым иАПФ и БРА могут осторожно назначаться больным с ХБП, поддерживая уровень креатинина сыворотки крови не выше разумного (отмеченного ранее) и калия постоянно <5.6 ммоль/л. Относительно пациентов с терминальной стадией почечных заболеваний и в особенности тех с анурией и тенденцией к междиализной гиперкалиемии, применение иАПФ или БРА становится проблематичным; однако даже в комбинации эти препараты можно безопасно использовать в определенной популяции⁸⁴. В настоящее время

большинство больных на терминальной стадии почечных заболеваний и ГЛЖ, вероятно, не получают лечения иАПФ или БРА⁸⁵. Что касается блокады альдостерона, такие медикаменты, как спиронолактоны применяются довольно широко у больных с тяжелой СН, где есть доказательства об их полезном эффекте на заболеваемость и смертность⁸⁶. В то же время интерес к назначению блокады альдостерона растет, особенно в комбинации с антагонистами ангиотензина. После публикации RALES (Randomised Aldactone Evaluation Study)⁸⁷ стали предписывать спиронолактоны, что привело к резкому росту показателей госпитализации и смертности, связанных с гиперкалиемией⁸⁸. Собственно отбор больных, в том числе, исключая пациентов с уменьшением фракции выброса ЛЖ, умеренным ХБП (уровень креатинина сыворотки крови ≥ 2.5 мг/дл) или гиперкалиемией >5 ммоль/л может минимизировать потенциально опасную для жизни гиперкалиемию⁸⁹.

5 тип КРС (вторичный КРС) характеризуется картиной комбинированной кардиальной и ренальной дисфункций, вызванных острыми или хроническими системными нарушениями. Есть малочисленная систематизированная информация о 5 типе КРС, тем не менее, результаты оценки показывают, что в этой ситуации недостаточность органов более выражена и увеличена смертность. Одновременно имеются ограниченные сведения как сочетанная ренальная и кардиоваскулярная недостаточность может дифференцированно воздействовать сравнительно на таковой исход, например, комбинированной легочной и почечной несостоятельности. Тем не менее, ясно, что некоторые острые и хронические заболевания в состоянии навредить обоим органам одновременно, и что болезнь, индуцированная в одном органе, может поразить другой и наоборот. К примерам относятся сепсис, сахарный диабет, амилоидоз, системная красная волчанка и саркоидоз. Некоторые хронические состояния, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия могут содействовать 2 и 4 типам КРС.

В острых ситуациях, тяжелый сепсис представляет наиболее общее и серьезное

состояние, которое способно поразить оба органа. Он может индуцировать ОПП, наряду с тем то, что развивается глубокая депрессия миокарда. Механизм, ответственный за такие изменения, плохо понятен, но могут быть вовлечены эффекты ТНФ и других медиаторов на оба органа^{90,91}. Начало функциональной депрессии миокарда и состояние неадекватного сердечного выброса может далее снизить почечную функцию, как показано при 1 типе КРС, а развитие ОПП в состоянии нарушить функцию сердца, как при 3 типе КРС. Ренальная ишемия далее индуцирует повреждение миокарда⁷ через порочный цикл, который вреден для обоих органов. Вмешательство должно быть направлено на скорейшую идентификацию, эрадикацию и искоренение источника инфекции с поддержкой работы органа даже через инвазивное восстановление объема жидкости и дополнительное введение инотропных и вазопрессорных препаратов.

Этой ситуации все принципы диагностики и лечения, обсужденные для 1 и 3 типов КРС, могут быть применены. Среди указанных септических пациентов предварительные данные получены во время использования более интенсивной почечно-заместительной технологии, исходя из предположения, что очищение крови может сыграть роль в улучшении работы миокарда, пока сохраняется оптимальный маленький клиренс растворов⁹². Несмотря на появление консенсуса определения⁹³ и многих исследований^{93,94,95}, еще не разработана терапия для профилактики или ослабления ОПП среди критических больных. Однако доказательства о вредном эффекте реанимационного раствора рефортана при септическом ОПП появились недавно⁹⁶. Следовательно, аналогичная терапия противопоказана для септических пациентов.

Заключение. Как при острых, так и хронических ситуациях оценка взаимодействия между сердцем и почками во время дисфункции одного или обоих органов имеет практическое значение в клинике. Глубокие знания и комплексную помощь необходимо предлагать, улучшая терапию таким больным в рамках мультидисциплинарного подхода, комбинируя консультации кардиологов, нефрологов

и реаниматологов. Более того, получение единого определения каждого типа КРС может позволить врачам подобрать лечение или интервенции, которые будут направлены на патофизиологическую основу. Это в состоянии также помочь проводить и сравнивать эпидемиологические исследования в различных странах и более легко идентифицировать аспекты каждого синдрома. Это также приоритет для улучшения дальнейших научных работ. Рандомизированные, контролируемые исследования далее могут иметь по дизайну цель - снижение морбидности и смертности среди данного непрерывно растущего контингента больных. Улучшение осведомленности, способности к идентификации и определению, понимание физиологии может повлиять на исход таких комплексных состояний.

Литература

1. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int. J. Artif. Organs.* 2008;31:1-2
2. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 2008;36:S75-S88.
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong *Intensive. Care Med.* 2008;34:957-962.
4. Patel J, Heywood JT. Management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2006;8:211-216.
5. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. et al. 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;38:295-310.
6. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'guyton revisited.' *Eur. Heart J.* 2005;26:11-17.
7. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:8-18.
8. Mebazaa A, Gheorghide M, Pina IL, et al. Practical recommendations for prehospital and

- early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit. Care Med.* 2008;36:S129-S139.
9. Adams Jr KF, 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;149:209-216.
 10. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:768-777.
 11. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:2886-2891.
 12. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005;150:330-337.
 13. Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, et al. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron Physiol.* 2007; 106:54-62.
 14. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin. Nephrol.* 1999;19:581-597.
 15. Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume-independent component to postdiuretic sodium retention in humans. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993;3:1878-1883.
 16. Verma A, Solomon SD. Optimizing care of heart failure after acute MI with an aldosterone receptor antagonist. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2007;4:183-189.
 17. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
 18. Yorgun H, Deniz A, Aytemir K. Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalol. *Intern Med. J.* 2008;38:221-222.
 19. Tessone A, Gottlieb S, Barbash IM, et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007;108:193-199.
 20. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term. *J. Cardiovasc. Med.* 2008;9:375-381.
 21. Witteles RM, Kao D, Christopherson D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:1835-1840.
 22. McCullough PA. Contrast induced nephropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:1419-1428.
 23. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004;10:476-482.
 24. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Card.* 2008;52:1527-1539.
 25. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury: A Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(17): 1752 - 1761.
 26. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;105:485-491.
 27. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant* 2006;6:1639-1645.
 28. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am. J. Nephrol.* 2006;26:287-292.
 29. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan

- AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit. Care* 2007;11:R84.
30. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;40:221-226.
31. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115-1122.
32. VandeVoorde RG, Katlman TI, Ma Q, et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:404A.
33. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006;290:F517-F529.
34. 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;113:671-678.
35. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:260-269.
36. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions—insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;51:1268-1274.
37. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006;291:F932-F944.
38. Fu P, Arcasoy MO. Erythropoietin protects cardiac myocytes against anthracycline-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;354:372-378.
39. 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;154:645e9-15.
40. 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;147:331-338.
41. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009.
42. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-1302.
43. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006;34:1913-1917.
44. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23:1203-1210.
45. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, et al. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J.* 1996;42:M911-M915.
46. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia N. *Engl. J. Med.* 2007;357:1316-1325.
47. Figueras J, Stein L, Diez V, et al. Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients. *Chest* 1976;70:466-472.
48. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin. Dial.* 2000;13:252-255.
49. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif.* 2004;22:136-142.
50. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and

- Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:e1-e192.
51. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007;37:350-356.
52. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatient trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:1328-1333.
53. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006;126:506-512.
54. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1071-1078.
55. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the mild-to-moderate kidney disease study. *Clin. Chem.* 2007;53:1264-1272.
56. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:135625.
57. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2148-2159.
58. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit. Care Med.* 2008;36:S9-S16.
59. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14:1549-1558.
60. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16(Suppl 5):67-72.
61. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39:S1-S266.
62. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
63. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119.
64. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17:7-10.
65. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int. Suppl.* 2003;87:S24-S31.
66. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int.* 2007;11:1-14.
67. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.
68. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:1535-1543.
69. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38:955-962.
70. Sorensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Kober L, Kjoller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002;23:948-952.
71. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the

survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004;110:3667-3673.

72. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1285-1295.

73. McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002;3:71-76.

74. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann. Intern. Med.* 2002;137:563-570.

75. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:201-208.

76. Neuhofer W, Pittrow D. Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006;36(Suppl 3):78-88.

77. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;105:1348-1353.

78. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-1971.

79. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS, et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J. Immunol.* 2006;177:5902-5911.

80. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy, leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation* 2000;102:2269-2275.

81. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: Impact of clopidogrel. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007;14:312-318.

82. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.

83. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy In Nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:2832-2837.

84. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch. Intern. Med.* 2000;160:685-693.

85. Han SW, Won YW, Yi JH, Kim HJ. No impact of hyperkalemia with renin-angiotensin system blockades in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007;22:1150-1155.

86. Roy P, Bouchard J, Amyot R, Madore F. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;48:645-651.

87. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1380-1382.

88. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:543-551.

89. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, et al. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J. Immunol.* 2002;168:5817-5823.

90. Kumar A, Paladugu B, Mensing J, et al. Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292:R1900-R1906.

91. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med.* 2000;28:3581-3587.

92. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus

conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. Crit. Care 2004;8:R204-R212.

93. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care Resusc. 2007;9:60-68.

94. Duke GJ. Renal protective agents: a review. Crit. Care Resusc. 1999;1:265-275.

95. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N. Engl. J. Med. 2008;358:125-139.

96. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM, P. et al. Effects of the Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline on Renal Function in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Results From PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function). J. Am. Coll. Cardiol. 2011;57(19): 899 - 1907.