



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Sindrom Kardioresenal: Interaksi Kompleks Jantung dan Ginjal

Sukamto

Dokter di Pekanbaru, Riau, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom kardioresenal didefinisikan sebagai keadaan dengan gangguan patofisiologi jantung dan ginjal, di mana terjadi disfungsi akut atau kronik salah satu organ yang mengakibatkan disfungsi akut atau kronik organ lainnya. Patofisiologi sindrom kardioresenal sangat kompleks dan multifaktorial. Penatalaksanaan berfokus pada mengenali gejalanya, mencegah terjadi perburukan fungsi ginjal atau resistensi diuretik, dan optimalisasi manajemen penyakit gagal jantung dan ginjal kronik. Penyakit ginjal dan jantung secara bersamaan dikaitkan dengan prognosis yang buruk.

Kata kunci: Disfungsi organ, pengobatan, sindrom kardioresenal

ABSTRACT

Cardioresenal syndrome (CRS) can be generally defined as a pathophysiological disorder of the heart and kidney; acute or chronic dysfunction of one organ induce acute or chronic dysfunction of the other. Management focuses on recognizing the syndrome, anticipating the worsening renal function or diuretic resistance, and optimizing management of heart failure and chronic kidney disease. Concurrent renal and cardiac disease is associated with a poor prognosis. **Sukamto. Cardioresenal Syndrome: Complex Interaction between Heart and Kidney**

Keywords: Cardioresenal syndrome (CRS), organ dysfunction, therapy

PENDAHULUAN

Keseimbangan kardiovaskular dipengaruhi oleh interaksi antara jantung dan ginjal; gangguan ginjal sering disertai gagal jantung dan gangguan jantung sering disertai gagal ginjal, yang dikenal dengan sindrom kardioresenal.¹

DEFINISI

Cardioresenal syndrome (CRS) didefinisikan sebagai gangguan patofisiologi kompleks antara penyakit jantung dan ginjal; disfungsi akut atau kronik salah satu organ dapat menyebabkan disfungsi akut atau kronik organ lainnya.^{3,4}

EPIDEMIOLOGI

Penyakit kardiovaskular sering berhubungan dengan penyakit ginjal kronik (PGK), sehingga meningkatkan angka mortalitas individu dengan penyakit ginjal kronik (\pm 50%), dan menjadi penyebab kematian yang lebih tinggi

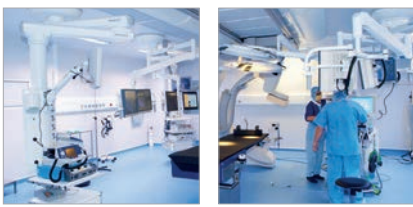
dibandingkan penyakit ginjalnya sendiri.^{4,5} Pada pasien PGK terminal, prevalensi hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner adalah 75% dan 40%.⁵

Gangguan fungsi ginjal juga berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien gagal jantung kongestif; penurunan laju filtrasi glomerulus merupakan prediktor independen yang kuat terhadap risiko kematian pasien gagal jantung; *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) mendapatkan bahwa sepertiga pasien gagal jantung derajat sedang memiliki laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m².⁶ Penelitian *Adhere Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) yang melibatkan 275 rumah sakit mendapatkan bahwa dari 107.362 pasien gagal jantung akut dekompensata, 30% (32.000) sudah memiliki insufisiensi ginjal (20% dengan serum kreatinin >2 mg/dL, 9% dengan serum kreatinin >3 mg/dL, serta 5% telah

menjalani dialisis kronis). Rerata konsentrasi kreatinin pada laki-laki dan perempuan adalah sebesar 1,9 mg/dL dan 1,6 mg/dL. Kematian pada gagal jantung akut dekompensata yang berhubungan dengan fungsi ginjal adalah sebesar 9,4% pada pasien-pasien dengan serum kreatinin >3,0 mg/dL. Sebanyak 60% pasien gagal jantung akut dekompensata mengalami disfungsi ginjal sedang sampai berat (kerusakan ginjal sedang pada >60% laki-laki, 46,8% perempuan dengan disfungsi ginjal berat).^{6,7}

KLASIFIKASI SINDROM KARDIORENAL

Klasifikasi sindrom kardioresenal berdasarkan mekanisme patofisiologi kegagalan fungsi jantung dan ginjal; menitikberatkan pada dua aspek, yaitu durasi (*onset* akut atau kronik) dan urutan kejadian (didahului gagal ginjal atau didahului gagal jantung, atau terjadi simultan akibat penyakit sistemik).³



PATOFISIOLOGI

Patofisiologi sindrom kardirenal belum sepenuhnya diketahui; beberapa mekanisme dasar terjadinya sindrom ini, sebagai berikut:^{3,5}

1. Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Pada gagal jantung, penurunan fungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri mengakibatkan sejumlah perubahan hemodinamik termasuk penurunan *cardiac output*, *stroke volume*, dan pengisian arterial. Penurunan tekanan darah arterial ini dicatat oleh baroreseptor arterial dan terjadi pelepasan neurohormonal sebagai mekanisme kompensasi bertujuan mengoreksi dan memperbaiki perfusi organ. Pengaktifan RAAS, sistem saraf simpatis, endothelin, dan arginin vasopresin mendorong terjadinya retensi cairan. Sistem vasokonstriksi dengan retensi natrium ini diimbangi oleh vasodilator, sistem hormonal natriuretik atau sistem sitokin, termasuk natriuretik peptida, prostaglandin, bradikinin, dan *nitric oxide* (NO). Pada keadaan fisiologis normal, jalur ini akan membantu ketersediaan status volume dan tonus vaskular dengan mengoptimalkan *cardiac output* dan perfusi organ. Jika berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan disfungsi ginjal yang mendorong aktivasi RAAS patologik yang akan mengaktifkan jalur nikotinamida adenin dinukleotida fosfat-oksidase (NADPH-oksidase), menyebabkan pembentukan berlebihan *reactive oxygen species* (ROS). ROS berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan NO-ROS yang menurunkan antioksidan dan NO, meningkatkan stres oksidatif pada ginjal dan jantung; akhirnya mengaktifkan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, protein C reaktif, dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) yang mempengaruhi struktur dan fungsi jantung dan ginjal.^{1,8,9} Secara singkat terdapat interaksi fisiologik normal antara pengaturan volume cairan ekstrasel oleh ginjal dan sirkulasi sistemik oleh jantung. Beberapa faktor yang sangat berperan sebagai penghubung faktor sindrom kardirenal, antara lain: peningkatan aktivitas RAAS, peningkatan sistem neurohormonal, perubahan keseimbangan NO/ROS, dan keadaan mikroinflamasi.^{2,5}

Selain hal-hal di atas, penyakit ginjal kronis dengan uremia dapat mempengaruhi struktur dan fungsi jantung; dalam berbagai observasi klinis baik retrospektif maupun prospektif,

klasifikasi plak ditemukan empat kali lebih sering pada pasien uremia dibandingkan kontrol.¹⁰ Plak aterosklerotik berkembang lebih cepat pada keadaan uremia, dan proses ini berlangsung sejak awal penyakit ginjal. Diduga terdapat angiogenesis berlebihan pada lapisan adventisia arteri koroner, yang mengakibatkan pembentukan hematoma intramural dan ruptur *fibrous cap*.^{10,11} Pada keadaan uremia terjadi gangguan sistem mikrovaskular; perkembangan kapiler pada keadaan uremia tidak sejalan dengan hipertrofi kardiomiosit.^{10,11} Ketidakseimbangan antara kardiomiosit dan kapiler menurunkan jangkauan distribusi oksigen dari lumen kapiler ke bagian dalam kardiomiosit. Pada uremia terdapat kegagalan vasodilatasi koroner akibat adanya disfungsi koroner.^{2,10,11}

2. Aktivasi Sistem Saraf Simpatik

Pada penyakit ginjal kronik terdapat

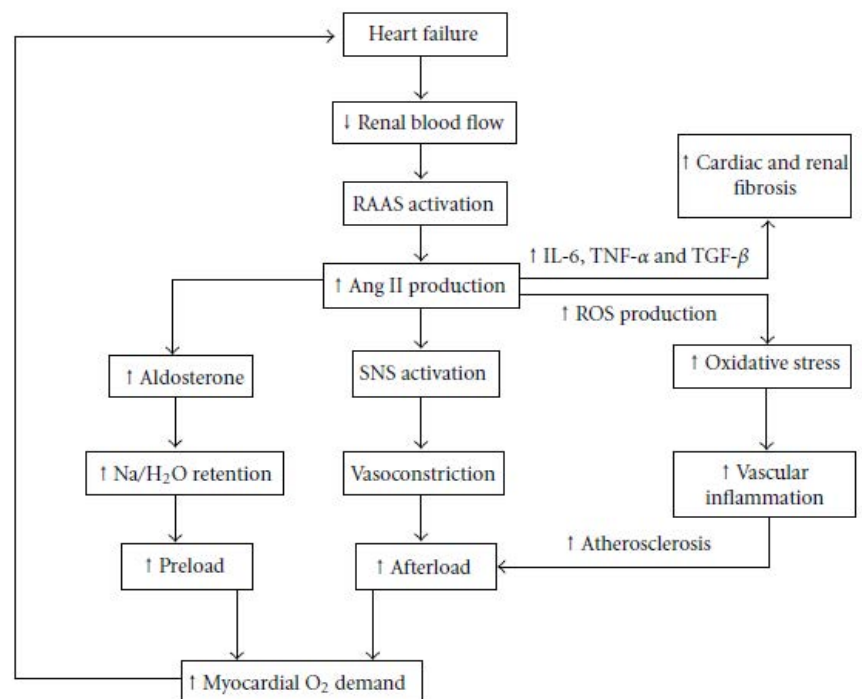
peningkatan aktivitas simpatik dan apoptosis.¹⁰ Kemoreseptor dan baroreseptor pada ginjal yang rusak teraktivasi, terjadi pengiriman sinyal-sinyal ke hipotalamus yang menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis eferen dan meningkatkan tonus simpatis. Tonus simpatis selain meningkatkan denyut jantung dan kontraksi jantung, juga merupakan predisposisi terjadinya aritmia. Aktivitas simpatis berlebihan dapat juga menyebabkan apoptosis kardiomiosit.^{2,10} Pada keadaan uremia terdapat sejumlah abnormalitas fungsi kardiomiosit, di antaranya siklus kalsium kardiomiosit dan fungsi kontraksi yang abnormal.^{2,10}

3. Sindrom Anemia Kardirenal

Gagal ginjal ataupun gagal jantung dapat menyebabkan anemia yang dapat menyebabkan gagal ginjal dan gagal jantung.^{1,11} Pada gagal ginjal, anemia

Tabel 1. Klasifikasi sindrom kardirenal berdasarkan konsensus *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI)³

Type	Sindrom	Patofisiologi
I	<i>Acute Cardio-renal</i>	Penurunan fungsi jantung akut (<i>acute cardiogenic shock</i> atau ADHF- <i>acute coronary syndrome/ACS</i>) yang menyebabkan <i>acute kidney injury</i> (AKI)
II	<i>Chronic Cardio-renal</i>	Penurunan fungsi jantung kronik (gagal jantung kongestif) yang menyebabkan penyakit ginjal kronik (PGK)
III	<i>Acute Renal-cardio</i>	Penurunan fungsi ginjal akut (iskemik atau glomerulonefritis) menyebabkan gangguan jantung akut (aritmia, iskemia, infark)
IV	<i>Chronic Renal-cardio</i>	Penurunan fungsi ginjal kronik (iskemik atau glomerulonefritis kronik) menyebabkan gangguan jantung kronik (LVH/ <i>left ventricular hypertrophy</i> , gagal jantung)
V	<i>Secondary Cardiorenal</i>	Kondisi sistemik (diabetes melitus, sepsis) menyebabkan gangguan kedua organ



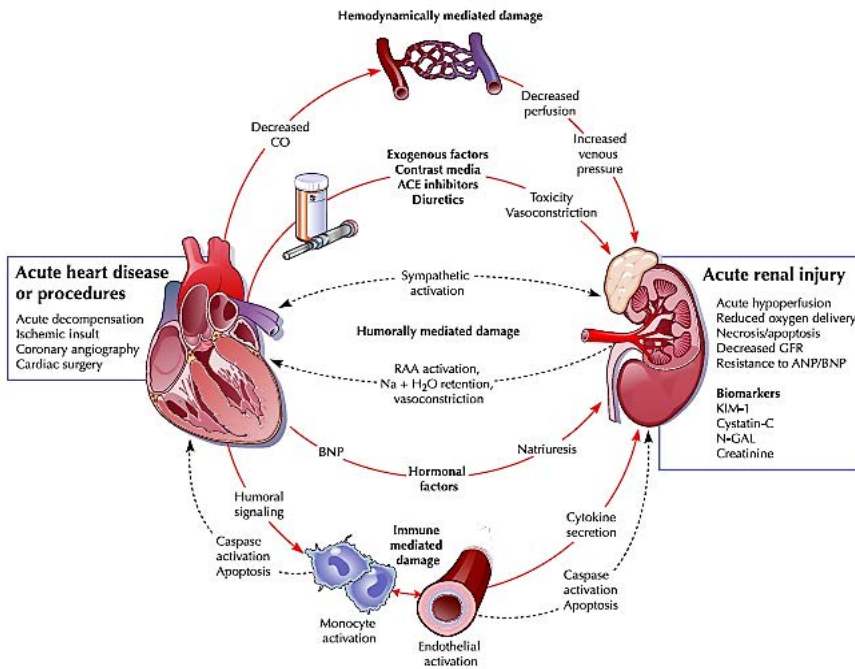
Gambar 1. Patofisiologi *Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems* (RAAS)^{2,10}



disebabkan oleh penurunan produksi eritropoetin, peningkatan kehilangan darah kronis, penghambatan eritropoiesis oleh inflamasi, defisiensi bahan nutrisi, hiperparatiroid sekunder, atau akumulasi fraksi-fraksi uremia.^{10,11} Tingginya prevalensi

tidak hanya pada keadaan gagal ginjal dengan dialisis tapi juga pada stadium lebih awal.^{11,12} Pada gagal jantung yang disebabkan oleh infark miokard, anemia terjadi karena peningkatan sitokin *tumor necrosis factor* α (TNF α) yang mempunyai pengaruh

menekan progenitor eritrosit sumsum tulang dan mengurangi produksi eritropoetin di ginjal, serta mengganggu pelepasan besi dari sistem retikuloendotelial.^{10,12} Adanya anemia pada sindrom kardiorrenal dapat lebih memperburuk struktur dan fungsi ginjal serta jantung.¹²



Gambar 2. Patofisiologi sindrom kardiorrenal I³

Sindrom Kardiorrenal tipe I

Perburukan akut fungsi jantung pada syok kardiogenik, gagal jantung kongestif dekompensata, dan sindrom koroner akut mencetuskan secara mendadak perburukan fungsi ginjal ataupun gagal ginjal akut.³ Sekitar 27-40% pasien *acute decompensated heart failure* (ADHF) akan mengalami *acute kidney injury* (AKI) ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL;¹³ kondisi ini meningkatkan mortalitas dan morbiditas serta meningkatkan lamanya rawat inap.^{3,13}

Sindrom Kardiorrenal tipe II

Gagal jantung kronik berkomplikasi penyakit ginjal kronik akibat kerusakan mikrovaskular dan makrovaskular ginjal yang disertai gangguan hemodinamik. Sekitar 63% pasien *congestive heart failure* (CHF) mengalami *chronic kidney disease* (CKD) stage III-V.¹⁴

Sindrom Kardiorrenal Tipe III

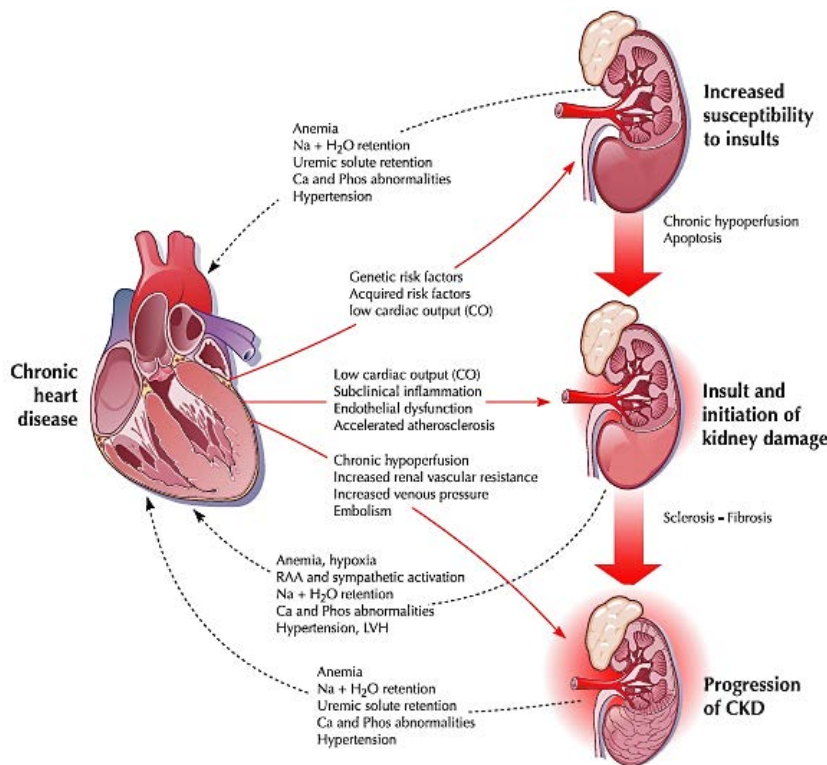
Penurunan fungsi ginjal akut seperti glomerulonefritis akut ataupun pada stenosis arteri renal bilateral yang menyebabkan gangguan ataupun penurunan fungsi jantung yang akut dimanifestasikan dengan gagal jantung akut, aritmia, ataupun iskemia. Subtipe ini mengacu pada kelainan pada fungsi jantung sekunder terhadap AKI.^{2,4}

Sindrom Kardiorrenal tipe IV

Penyakit ginjal kronik mengakibatkan penurunan fungsi jantung atau gagal jantung, dan penyakit jantung iskemik. Berbagai efek disfungsi ginjal menyebabkan gangguan fungsi jantung meliputi ketidakseimbangan hemodinamik, inflamasi kronik, dan proses aterosklerosis progresif.^{4,10}

Sindrom Kardiorrenal tipe V

Gangguan ataupun disfungsi simultan fungsi jantung atau ginjal dipengaruhi atau disebabkan baik oleh obat-obatan maupun gangguan sistemik seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit autoimun, sepsis, amiloidosis, ataupun *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Gangguan ini



Gambar 3. Patofisiologi sindrom kardiorrenal II³



dapat bersifat akut (seperti pada toksisitas obat atau sepsis) ataupun kronik (contohnya bila akibat diabetes melitus).^{3,10}

TATALAKSANA

Perburukan fungsi ginjal dengan atau tanpa resistensi terhadap diuretik selama pengobatan gagal jantung sering merupakan penyulit klinis. *Guideline* tatalaksana gagal jantung dan gagal ginjal belum mencakup strategi yang konsisten dan efektif; masih dilakukan pendekatan empirik, yaitu: deteksi sindrom kardirenal, mengantisipasi perburukan fungsi ginjal dan/atau resistensi diuretik, optimalisasi pengobatan gagal jantung, evaluasi struktur dan fungsi ginjal, optimalisasi dosis diuretik, dan terapi khusus untuk ginjal (Tabel 2).⁹

a. Deteksi sindrom kardirenal danantisipasi timbulnya perburukan fungsi ginjal dan/atau resistensi diuretik

Pasien-pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami sindrom kardirenal adalah pasien disfungsi diastolik berat (tanpa melihat fraksi ejeksi), hipertensi pulmonal sekunder, disfungsi ventrikel kanan, regurgitasi mitral atau trikuspid yang fungsional bermakna, riwayat gagal jantung yang dirawat di rumah sakit, ada riwayat perburukan fungsi ginjal dengan episode ADHF, atau riwayat dialisis sementara (sering setelah operasi jantung atau pemberian kontras).^{9,11}

b. Optimalisasi terapi gagal jantung

Pengobatan gagal jantung berkelanjutan dapat meningkatkan dan menimbulkan disfungsi kardirenal. Tindakan preventif primer seperti tekanan darah, kolesterol, gula, aktivitas fisik, dan penghentian merokok harus dilakukan.^{2,8}

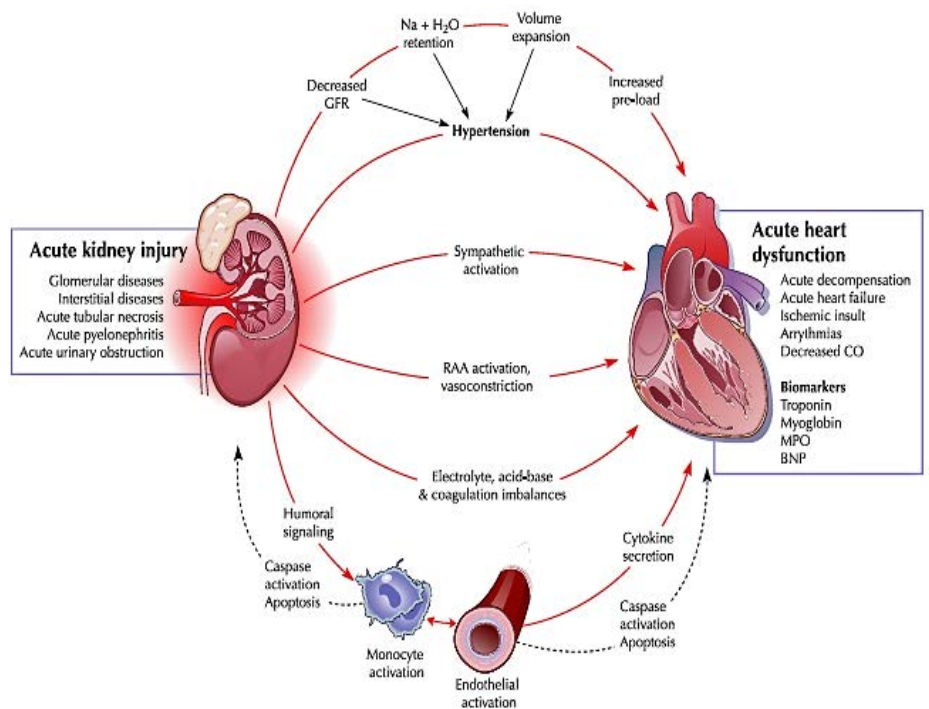
Inotropik

Obat-obatan inotropik seperti *dobutamine*, *dopamine*, dan *milrinone* dapat digunakan secara intravena dalam tatalaksana syok kardiogenik sesuai panduan.^{2,15}

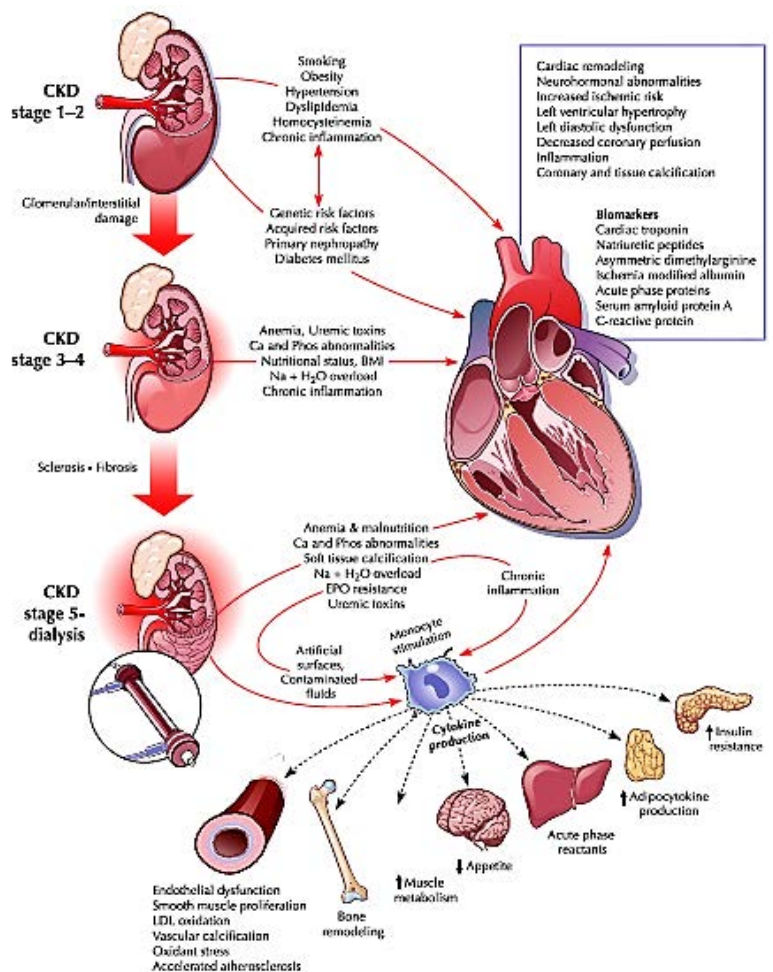
Beta-blocker

Beta-blocker dikontraindikasikan pada ADHF tetapi digunakan pada kasus CHF. Pada kasus CHF dan CKD, *beta-blocker* terbukti menurunkan angka mortalitas tetapi berkaitan dengan kejadian bradikardia dan hipotensi.^{2,16}

Cardiac Resynchronisation (CRT)



Gambar 4. Patofisiologi sindrom kardirenal III³



Gambar 5. Patofisiologi sindrom kardirenal IV³



CRT meningkatkan fungsi ejeksi fraksi ventrikel kiri dan GFR; meskipun masih harus diteliti lebih lanjut.²

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

Penggunaan ACEI pada pasien insufisiensi ginjal berat harus sangat hati-hati karena meskipun memperbaiki *survival rate*, banyak pasien tidak dapat mentoleransi obat ini karena efek hiperkalemia dan perburukan fungsi ginjal. Pada pasien insufisiensi ginjal sedang sampai berat ACEI harus dimulai dari dosis rendah, ditingkatkan bertahap dengan pengawasan ketat elektrolit serum dan fungsi ginjal.^{2,17}

Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

Pada gagal jantung pengaruh ARB terhadap

survival rate dan komplikasi ginjal tidak berbeda bermakna dibandingkan ACEI. ARB dapat memperbaiki *survival* pasien yang tidak dapat mentoleransi ACEI karena batuk. Efek samping hiperkalemia atau perburukan fungsi ginjal pada penggunaan ACEI juga terjadi pada penggunaan ARB.^{2,17}

c. Evaluasi struktur dan fungsi ginjal

Faktor-faktor yang dapat mencetuskan gagal jantung dan disfungsi ginjal seperti infeksi, penggunaan agen nefrotoksik, atau faktor risiko stenosis arteri renal harus diketahui. Urinalisis termasuk analisis urin mikroskopis, *ultrasound* ginjal dengan Doppler arteri renalis dan penilaian *renal resistive indices* untuk menilai ukuran ginjal, adanya stenosis arteri renalis, atau adanya obstruksi, serta untuk mengetahui karakteristik struktur penyakit

ginjal dilakukan untuk diagnosis pasti, terapi, dan penentuan prognosis.⁹

d. Optimalisasi dosis diuretik

Diuretik digunakan untuk tatalaksana *overload* cairan pada gagal jantung dan gagal ginjal. Meskipun penggunaan diuretik jangka pendek efektif menghilangkan gejala gagal jantung, penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan aktivitas RAAS, sistem saraf simpatis, mengurangi laju filtrasi glomerulus, disfungsi ginjal, dan akhirnya dapat memperburuk gagal jantung. Pada keadaan ini, kombinasi diuretik dosis rendah misalnya kombinasi *diuretic loop* dan golongan tiazid lebih efektif dan lebih sedikit memberikan efek sekunder dibandingkan dosis tinggi satu diuretik.⁹

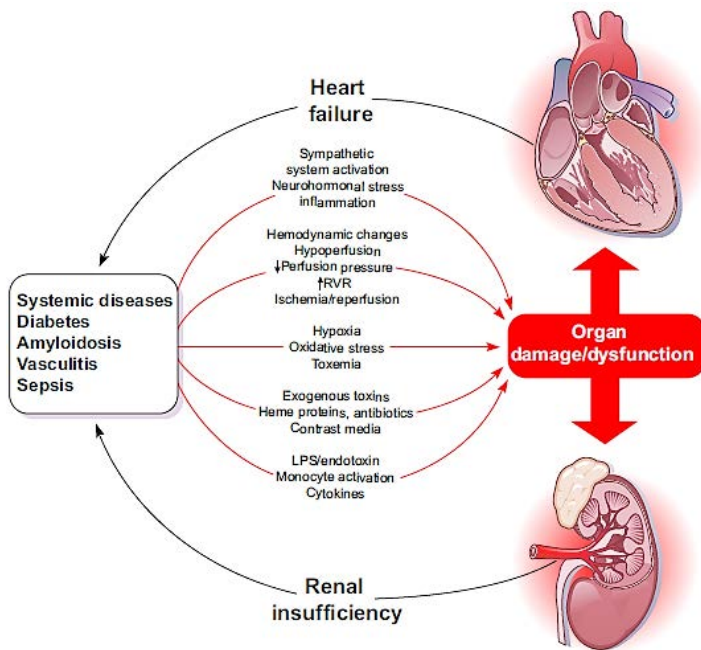
e. Terapi khusus ginjal

Nesiritide

Nesiritide merupakan β -type natriuretic peptide (BNP) sintetik yang menyebabkan natriuresis dan diuresis serta menekan norepinefrin, endothelin-1, dan aldosteron.⁸ *Nesiritide* bersama furosemid dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus dibandingkan furosemid sendiri. *Nesiritide* dan furosemid efektif melindungi fungsi ginjal dan menghambat aktivitas RAAS, memaksimalkan natriuresis dan diuresis, serta menghambat progresivitas gagal jantung; namun masih perlu penelitian lebih lanjut.^{8,11}

Ultrafiltrasi

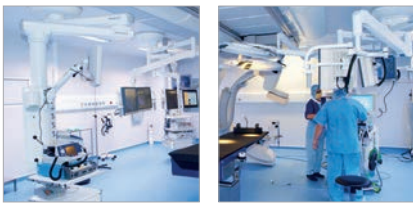
Tiga penelitian acak (*Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalised for Acute Decompensated Congestive Heart Failure* [UNLOAD], *Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure* [RAPIDCHF], *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* [CARESS-HF]) dilakukan untuk membandingkan penggunaan diuretik dengan ultrafiltrasi pada pasien ADHF.¹⁸⁻²⁰ Pada penelitian UNLOAD yang membandingkan diuretik intravena dan ultrafiltrasi pada 200 pasien gagal jantung akut, didapatkan pasien yang mendapat ultrafiltrasi mengalami penurunan berat badan lebih banyak pada 90 hari dan mengalami rawat inap ulang lebih rendah meskipun tidak terdapat pengaruh proteksi terhadap fungsi ginjal.^{19,20} Sedangkan pada penelitian CARESS-HF, didapatkan pengaruh proteksi terhadap fungsi ginjal yang ditandai dengan perbaikan nilai kreatinin pada filtrasi



Gambar 6. Patofisiologi sindrom kardiorenal V³

Tabel 2. Pendekatan pasien sindrom kardiorenal⁹

1	Anticipate
2	Optimize Heart Failure (HF) therapy.
3	Evaluate renal structure and function (ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices).
4	Optimize diuretic dosing.
5	Consider renal-specific therapies.
	a. Renal-dose dopamine.
	b. Nesiritide.
	c. Ultrafiltration and/or hemodialysis.
6.	Investigational therapies
	a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics.
	b. Vasopressin antagonists.
	c. Adenosine antagonists.



dibandingkan diuretik.²⁰

SIMPULAN

Sindrom kardiorrenal adalah interaksi kompleks antara jantung dan ginjal; disfungsi

akut atau kronik salah satu organ dapat menyebabkan disfungsi akut atau kronik organ lainnya. Sampai saat ini belum ada strategi penanganan sindrom kardiorrenal yang konsisten dan efektif. Umumnya dilakukan

pendekatan empirik untuk mengantisipasi perburukan fungsi dan mengoptimalkan pengobatan, tetapi belum memuaskan. Deteksi sangat penting untuk tatalaksana dini dan memperbaiki prognosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: Review of our current understanding. *J Roy Soc Med.* 2016;109(1):12–7
2. Kulkarni M. Cardiorenal syndrome. *J Nephrol Therapeut.* 2016;6:233.
3. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11.
4. Cheung AK, Sarnak Mj, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Result of HEMO study. *Kidney Int.* 2004;65:2380-9.
5. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2006;73:485-91.
6. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson IW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
7. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL. 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;149:209-16.
8. Adams KF, Maisel AF. Challenges in acute decompensated heart failure management: The cardiorenal syndrome. *Clinician* 2006;24(2):1-20.
9. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(suppl 1):75-88.
10. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Clin Nephrol.* 2004;13:163-70.
11. Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure pathogenesis and therapy. In: Hampl H, editor. *Cardio renal anemia syndrome.* 1st ed. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH 2004. p. 83-98.
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchabiner J, Sheps D, Keren G, et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. In: Hampl H, editor. *Cardio renal anemia syndrome.* 1st ed. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH 2004. p. 49-61.
13. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:136–41
14. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118, 65 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13:422–30
15. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acuterenal failure: A metaanalysis. *Crit Care Med.* 2001;29:1526–31.
16. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1152–61.
17. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 2009; 120:1577.
18. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPIDCHF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043.
19. Costanzo MR, 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: 675.
20. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296.