

# LA DISFUNZIONE RENALE COME INDICATORE PROGNOSTICO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

*E. Gronda\*, L. Genovese\*, G. Graziani\*\*, A. Pagani\*\**

**\*U.O. di Cardiologia Clinica e di Terapia dell'Insufficienza Cardiaca,  
Dipartimento Cardiologico, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.**

**\*\*U.O. di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna,  
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.**

## **Introduzione**

L'insufficienza cardiaca è l'unica pandemia che presenta una crescente incidenza della mortalità, in contrapposizione all'andamento delle altre patologie cardiovascolari <sup>1</sup>. La definizione di indicatori prognostici attendibili nel medio e lungo termine è un problema critico anche in fasi avanzate della malattia <sup>2</sup>. Molteplici analisi post-hoc, eseguite sui dati contenuti nei database degli studi controllati condotti in pazienti con insufficienza cardiaca di genere e grado diverso, hanno documentato che l'insufficienza renale, seppure definita con criteri diversi, rappresenta un indicatore prognostico più attendibile degli indicatori tradizionali quali la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro e la classe funzionale NYHA <sup>3</sup>. Inoltre, l'aumentata mortalità in questi pazienti è direttamente collegata alla gravità dell'insufficienza renale <sup>4</sup>. Ciò è egualmente vero nello scompenso sistolico e in quello con frazione d'eiezione conservata <sup>5,6</sup>.

Purtroppo l'insufficienza renale, considerata nell'attuale e recente accezione di sindrome cardiorenale, risulta inadeguatamente rappresentata nelle casistiche dei grandi studi prospettici sullo scompenso cardiaco, proprio per i criteri di selezione applicati nei protocolli di ricerca <sup>7</sup>.

Un aspetto prognostico anche più critico risiede poi nell'aumento della severità prognostica, che è direttamente correlata con il progressivo declino funzionale del rene nei pazienti con scompenso cardiaco osservati a lungo termine <sup>8,9</sup>.

L'interpretazione dei dati sull'argomento è complessa. Infatti, nel determinare la prognosi della sindrome cardiorenale hanno un ruolo sia l'evoluzione della malattia cardiaca, sia le conseguenze della possibile presenza di vasculopatia dei vasi renali intraparenchimali, preesistente allo scompenso e successivamente evolvente con il peggioramento del danno renale. Un passaggio essenziale per capire questa condizione patologica e le sue conseguenze cliniche risiede nell'analisi del normale meccanismo di interazione tra cuore e rene e di

come questo vada alterandosi non solo in rapporto alla malattia cardiaca, ma anche in rapporto alla patologia già presente e/o evolvente nel rene stesso. Il quadro fisiopatologico che ne deriva esprime, infatti, l'amplificata progressione di malattia nei due organi, considerando che ben un quarto della portata cardiaca perfonde i reni. Questo dato esprime chiaramente quanto l'interazione cuore-rene sia determinante nell'omeostasi del circolo in condizioni normali e, ancor più, in quelle patologiche.

## Le basi fisiologiche del controllo del rene sulla pressione arteriosa

Il diagramma di Guyton ha descritto la normale interazione esistente tra cuore e rene per il controllo della pressione arteriosa tramite la regolazione dei fluidi extra cellulari (Fig. 1) <sup>10</sup>.

Sostanzialmente il diagramma illustra l'ampia capacità che il rene ha di mantenere costante la pressione arteriosa sistemica, anche in presenza di variazioni di flusso renale conseguenti all'iper- o all'ipovolemia ed a variazioni

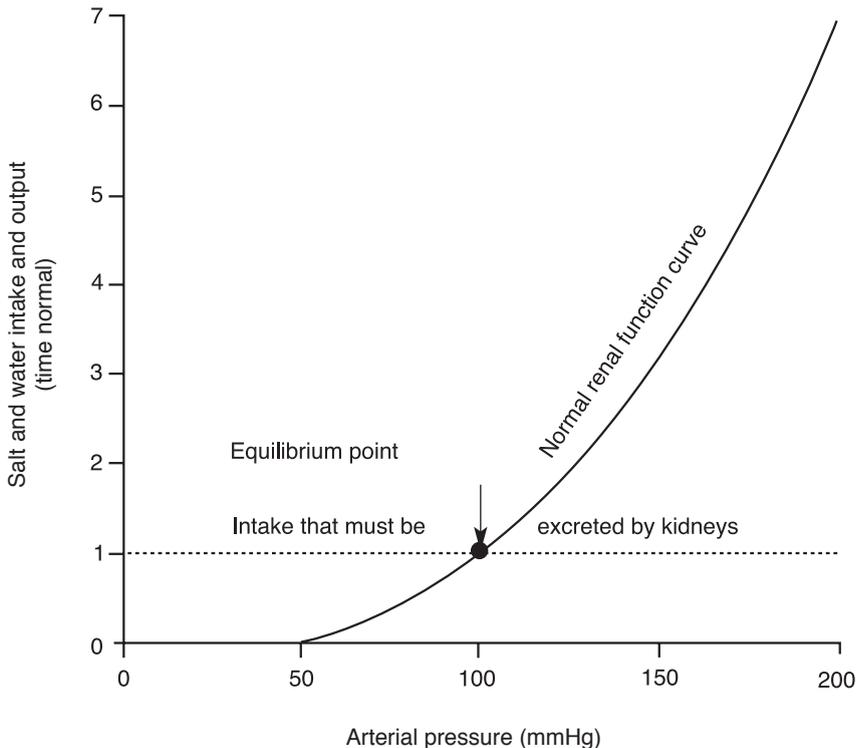


Fig. 1. Mantenimento dell'equilibrio pressorio attraverso la normale funzione escrettrice del rene, attivata dall'assunzione di sale e di acqua. Il punto segnalato come "equilibrium point", dove la curva attraversa la linea tratteggiata, indica la pressione alla quale il meccanismo rene-volemia interverrà per controllare la pressione arteriosa stessa e riportarla al valore ottimale per l'apparato cardiocircolatorio (Da Ref 10: Guyton AC The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control – its infinite gain! Hypertension 1990; 16:725-730).

della performance cardiaca e/o delle resistenze vascolari sistemiche. Questo meccanismo di omeostasi è in grado di compensare le variazioni delle diverse componenti che determinano l'equilibrio di circolo stesso, in particolare della volemia, nell'ambito della continua variabilità quotidiana dell'apporto o della perdita di fluidi, con il fine di mantenere costante la pressione di perfusione di organi ed apparati.

Il presupposto della normale funzione omeostatica del meccanismo descritto da Guyton risiede nell'integrità funzionale del cuore e del rene e nella possibilità di adeguare la loro funzione alla continua variazione della volemia. Quanto avviene in corso di insufficienza cardiaca non è fisiologicamente pertinente al meccanismo di autoregolazione pressoria, ma diventa l'immediato meccanismo di compenso del circolo, ed in seguito una tra le maggiori componenti dell'evoluzione della sindrome da insufficienza cardiaca.

Il passaggio da elemento di compensazione della ridotta portata cardiaca a quello di fattore di progressione del quadro di scompenso dipende essenzialmente dal superamento dei limiti in cui questo meccanismo agisce fisiologicamente, tenuto conto del degrado della performance cardiaca e della contemporanea compromissione renale <sup>11</sup>.

## **Il ruolo intrinseco della funzione renale**

La funzione renale è caratterizzata da un progressivo calo del filtrato glomerulare dovuto alla perdita di nefroni, che procede con l'invecchiamento <sup>12</sup>. Questo processo è ritenuto fisiologico nel tempo. Ne consegue un incremento della pressione di filtrazione glomerulare nei nefroni superstiti, che diventano così ipertrofici. Questo determina una serie di eventi sfavorevoli a carico del parenchima renale superstite: principalmente l'aumento della superficie filtrante per singolo glomerulo, l'aumento della pressione di filtrazione e l'aumento del traffico glomerulare di proteine urinarie che attivano le citochine ed i fattori di crescita. Tutti questi eventi inducono sclerosi glomerulare ed interstiziale, con progressiva perdita della popolazione dei nefroni funzionanti. Altri fattori possono avere un ruolo addizionale di aggravamento del normale processo di "senilità" del rene; i più frequenti sono: la sindrome metabolica, caratterizzata da iperinsulinismo, ipertrigliceridemia ed iperuricemia, che correlano con la nefroangiosclerosi. Altre alterazioni sistemiche che coinvolgono gravemente il rene, accelerandone il processo angiosclerotico sono: il diabete mellito di tipo I e II, l'ipercolesterolemia familiare, l'abuso di tabacco, l'ipertensione arteriosa mal controllata.

L'ipertensione arteriosa agisce attraverso l'aumento della pressione di filtrazione glomerulare e l'espansione del mesangio, cui segue l'aumento del diametro dei pori di filtrazione. Ne deriva che il precoce segno della nefropatia ipertensiva è la comparsa di microalbuminuria, espressione di lesione del microcircolo sistemico ed in particolare del circolo glomerulare. Essa ha valenza prognosticamente negativa per l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi e soprattutto per lo scompenso <sup>13</sup>.

La microalbuminuria è assimilabile all'angiopatia retinica, ed è espressione precoce del danno al microcircolo sistemico, nella fasi iniziali ancora reversibile mediante rigoroso controllo pressorio.

Nella condizione descritta di aumento del lavoro per ogni singolo nefrone superstita, diviene determinante il ruolo regolatorio del sistema neuro-ormonale, che è rivolto a mantenere costante la quota di filtrato facendo ricorso alla riserva funzionale del rene, che viene intaccata. Tutti questi effetti sono, nel tempo, sfavorevoli per la funzione del rene.

La comparsa della disfunzione ventricolare sinistra determina la precoce attivazione del sistema neuro-ormonale. Tale attivazione, nello scompenso cardiaco congestizio, è secondaria ad un grave sbilanciamento nella distribuzione del sangue fra sistema arterioso vasocostretto e depleto e sistema venoso congesto. Ne deriva l'attivazione dei barocettori arteriosi, cui segue la risposta di una serie di fattori neuro-ormonali; di cui i principali comprendono: l'attivazione del simpatico con aumentata sintesi catecolaminica, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la sintesi inappropriata della vasopressina. Questi inducono vasocostrizione sistemica e renale, aggravando ulteriormente l'ipoperfusione parenchimale ed attivando tutti i meccanismi compensatori di riassorbimento tubulare dell'acqua e sodio, che peggiorano la ritenzione idrosalina in una situazione emodinamica già inflazionata<sup>14</sup>.

Nella normale fisiologia, la funzione di autoregolazione renale è in grado di adeguare le resistenze vascolari in modo da mantenere costante la pressione di filtrazione a fronte di un ampio range di variazioni della pressione arteriosa sistemica. Questo meccanismo renale intrinseco è controllato principalmente dall'angiotensina II (ATII) e dall'attivazione del sistema simpatico. L'ATII agisce aumentando la frazione di filtrazione attraverso l'incremento del gradiente pressorio tra l'arteriola afferente e quella efferente, su cui esercita l'azione prevalente di vasocostrizione. Con un paragone spinto si potrebbe assimilare questa azione a quella degli inotropi che aumentano la gittata sistolica aumentando la frazione di eiezione del ventricolo. È da osservare che l'ipertensione generata nel glomerulo dall'ATII in ogni condizione patologica, dall'ipertensione arteriosa alla disfunzione della pompa cardiaca o altro, comporta un'identica cascata di eventi che esitano nella progressione della nefroangiosclerosi, e cioè nella riduzione della popolazione di nefroni.

L'insufficienza cardiaca, dunque, genera una disfunzione renale non diversa da quella indotta dalle altre noxae patogene ma, diversamente che nelle altre condizioni, la ipoperfusione renale indotta dalla riduzione della gettata stimola tutti i meccanismi endorenali di riassorbimento idrosalino, aggravando la ritenzione idrica in una fase in cui sarebbe necessaria una riduzione volumica per ottenere il compenso di pompa cardiaca.

## **La disfunzione ventricolare sinistra**

### ***Fase asintomatica e disfunzione renale***

La disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (DVSA) rimane uno degli aspetti meno conosciuti e meno studiati della sindrome da insufficienza cardiaca, benché ne sia stata stimata un'incidenza approssimativamente uguale a quella della disfunzione sintomatica nella popolazione generale<sup>15</sup>. I soli dati di sopravvivenza disponibili provengono da due studi controllati condotti con ACE inibitori: il SAVE ed il SOLVD II<sup>16,17</sup>. In particolare, mentre lo studio SAVE aveva arruolato pazienti a breve distanza dall'infarto acuto (14 giorni in media), nello studio SOLVD II è stata inserita una popolazione con caratteri-

stiche di relativa cronicità della DVSA, essendo richiesta, per l'arruolamento, in caso di eziologia ischemica presente nell'82% dei casi, una distanza di almeno 30 giorni da qualsiasi evento infartuale. In questo studio l'effetto dell'ACE inibitore enalapril sulla mortalità non è stato significativo, al contrario di quanto era avvenuto nello studio SOLVD I, condotto in pazienti sintomatici<sup>18</sup>.

È da notare, inoltre, che la frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro era più bassa nei pazienti sintomatici arruolati nel SOLVD II rispetto ai pazienti sintomatici arruolati nel SOLVD I (25 vs 29%).

Sorprendentemente l'analisi sulla sopravvivenza condotta a 12 anni dall'esecuzione dei due studi ha indicato un'inversione dei dati di mortalità che, a quel punto, era significativamente più bassa nei pazienti arruolati nello studio SOLVD II e non più significativa nei pazienti sintomatici arruolati nel SOLVD I<sup>19</sup>. L'analisi post-hoc condotta successivamente sulle due popolazioni SOLVD I e SOLVD II, che presentavano un valore medio di creatinina di 1.5 mg/dl, in assenza di valori superiori a 2 mg in entrambi i trials, avevano già indicato che la riduzione del filtrato glomerulare costituiva l'indicatore prognostico di mortalità a distanza che aveva una sensibilità anche superiore alla classe NYHA ed alla frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro<sup>20</sup>.

Un più recente, elegante studio fisiopatologico condotto in pazienti affetti da DVSA con frazione d'ieiezione media del 25%, analoga a quella dei pazienti SOLVD II e con normale funzione renale basale, ha dimostrato in questi pazienti che la riserva funzionale del rene, testata con carico di aminoacidi, era già compromessa. La successiva introduzione del trattamento con enalapril o con losartan, ripristinava invece la normale riserva renale<sup>21</sup>. Ciò sembra indicare che l'attivazione neuro-ormonale già presente in corso di DVSA<sup>22</sup>, induce una vasocostrizione severa a livello del rene e, probabilmente, influenza gravemente la prognosi dell'insufficienza cardiaca a lungo termine.

### *Fase sintomatica e progressione della disfunzione renale*

Nell'insufficienza cardiaca, la comparsa di sintomi è generalmente collegata a fenomeni di ritenzione idrosalina, segno inequivocabile del superamento del meccanismo di compenso renale.

La necessità d'introdurre il trattamento diuretico segna una svolta di fatto nella prognosi dell'insufficienza cardiaca, configurando l'esordio e la persistenza di un grave squilibrio emodinamico tra pompa cardiaca ed emuntorio renale. Il ripristino del compenso cardiaco richiede la riduzione della massa circolante attraverso la riduzione dei fluidi extracellulari, che normalmente è garantita dall'incremento della diuresi e natriuresi indotta dal diuretico. Nell'insufficienza cardiaca la prognosi del paziente sembra correlata con la severità del danno renale, come indicato dal diagramma di Guyton, poiché la disfunzione renale è a sua volta correlata con l'entità dell'attivazione neuro-ormonale. La necessità di incrementare le dosi di diuretico per ottenere una significativa deplezione volemica è proporzionale alla gravità dello scompenso cardiaco<sup>25</sup>. Questo aspetto non esprime di per sé l'insufficienza renale, ma ne costituisce in larga parte il meccanismo precursore e scatenante. Per le ragioni esposte il glomerulo è un punto d'azione specifico della ATII che esercita la sua azione vasocostrittrice prevalentemente sull'arteriola efferente. Per questo, in corso d'insufficienza cardiaca, il filtrato glomerulare è generato maggiormente dall'elevata pressione intraglomerulare. L'entità dell'ipertensione

glomerulare appare connessa al livello di ATII presente, che sappiamo crescere con l'aggravarsi del quadro clinico dello scompenso<sup>22</sup>. Allorché la portata renale si riduce, a seguito del danno miocardico e dell'azione del diuretico, la perfusione del rene dipende sempre più dal gradiente pressorio intraglomerulare ed in ultima analisi dalla pressione arteriosa sistemica generata dal cuore.

È noto che l'insufficienza cardiaca, in particolare quella sistolica, è caratterizzata dalla progressiva incapacità del muscolo di trasferire, sotto forma di pressione, l'energia generata dalla contrazione delle pareti muscolari al sangue contenuto nelle cavità ventricolari.

Poiché la disfunzione cardiaca è progressiva, al progredire della malattia corrispondono due conseguenze principali: minore pressione di perfusione e minore flusso sanguigno ad organi ed apparati. Non sorprende che il bersaglio principale di questo processo sia il rene, cui normalmente viene convogliato il 25% della gittata cardiaca, la più alta percentuale della portata cardiocircolatoria a riposo. In questo contesto, la minore pressione di perfusione stimola l'apparato juxtaglomerulare, da cui si attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'effetto dell'ATII è la vasocostrizione arteriolare efferente volta a mantenere la pressione di filtrazione glomerulare. All'interno del glomerulo l'elevato stress pressorio danneggia la membrana basale del capillare glomerulare, portando alla perdita di proteine nel filtrato. Tale fenomeno, a lungo termine, provoca nefrosclerosi e riduzione della popolazione nefronica. La microalbuminuria è, dunque, un indicatore prognostico assai sfavorevole, come indicato nell'insufficienza cardiaca postinfartuale<sup>26</sup>. Il meccanismo neuromonale sollecitato favorisce, a livello sistemico, l'attivazione simpatica, che promuove, a livello tubulare prossimale, il riassorbimento di acqua e sodio favorito anche dall'elevata pressione oncotica prodotta dalla concentrazione delle proteine nei capillari peritubulari, indotta dall'elevata filtrazione dell'acqua nel versante tubulare endoluminale. Tale meccanismo è anche promosso dall'ATII e dal recupero di sodio a livello del tubulo distale e dei dotti collettori per azione dell'aldosterone, determinando l'azione anti-natriuretica dell'insufficienza cardiaca. Pertanto tutti i segmenti nefronici sono stimolati alla ritenzione idrosalina. Questo effetto, unito all'azione dipsogena dell'ATII, associata a quella dell'ipersecrezione di vasopressina, comporta un ulteriore incremento della ritenzione idrica principalmente caratterizzata da iponatremia, che costituisce un segno prognostico fortemente sfavorevole<sup>27</sup>.

## **Il ruolo del trattamento con ACE inibitore**

Diversi studi hanno dimostrato l'effetto emodinamico sistemico e locale della terapia con ACE I nell'insufficienza cardiaca<sup>28,29</sup>. Acutamente, essi inducono una riduzione uniforme della pressione arteriosa determinando la caduta delle resistenze vascolari sistemiche. La pressione atriale destra e la pressione capillare polmonare si riducono<sup>30</sup>. In queste condizioni, anche le resistenze vascolari renali diminuiscono e si osserva un incremento del flusso arterioso renale; il filtrato glomerulare non varia o si riduce di poco nella maggior parte dei casi<sup>31</sup>. La discrepanza tra l'aumento del flusso renale e la produzione di filtrato glomerulare è conseguente alla riduzione della vasocostrizione arteriolare efferente da parte dell'ATII, che attenua il gradiente pressorio nel glomerulo. Di fatto, un incremento modesto, ma non progressivo della creatinina è

atteso (usualmente del 10%-20%) con beneficio a livello renale, accompagnato da incremento dell'escrezione di sodio. Il miglioramento della natremia deriva anche dalla riduzione dell'azione dipsogenica dell'ATII, dalla disattivazione neuro-ormonale e dalla riduzione dell'assorbimento di acqua libera a livello del tubulo collettore<sup>32</sup>.

La riduzione della pressione intraglomerulare e dell'attivazione mesangiale influiscono positivamente anche sulla proteinuria, limitando il danno indotto dall'iperfiltrazione sul capillare glomerulare. Questo miglioramento è osservato sino a che la pressione arteriosa media rimane mediamente al di sopra di 60-65 mm di mercurio in assenza di significativa malattia renale ed in presenza di portata cardiocircolatoria e di volemia sufficienti. L'eventuale caduta della portata cardiaca e dei valori di pressione arteriosa determinate dalla progressione della disfunzione ventricolare, sono spesso associate alla necessità di incrementare la dose di diuretico o di associare farmaci vasodilatatori che, abbassando la pressione di perfusione del rene, possono facilmente ribaltare l'effetto positivo degli ACE I. Il blocco dell'ATII, infatti, può in alcuni casi ridurre la pressione di filtrazione glomerulare, che è mantenuta dal gradiente pressorio intraglomerulare, e determinare l'esordio dell'insufficienza renale acuta.

Questo evento può manifestarsi anche per l'interferenza di altri fattori che localmente regolano la vasodilatazione dell'arteriola afferente e che hanno un'azione prevalente in caso di ridotta perfusione dello stesso. Questi sono principalmente il nitrossido, inibito dalla produzione di perossidi quali NADPH, le prostaglandine inibite dagli anti infiammatori non steroidei e la ciclo-ossigenasi, inibita dall'aspirina anche a basse dosi<sup>33</sup>.

L'incauta assunzione di questi farmaci può essere alla base dell'esordio dell'insufficienza renale acuta osservata improvvisamente in soggetti anziani in cui la riserva renale è già fisiologicamente ridotta<sup>34</sup>. La figura 2 illustra l'effetto dell'azione degli ACEI in diverse condizioni fisiopatologiche.

### **Definizione d'insufficienza renale acuta dovuta al trattamento con ACE inibitore**

L'insufficienza renale acuta può essere definita come una brusca riduzione della funzione renale con associato incremento della creatininemia. In questo contesto, un improvviso incremento della creatininemia, pari a 0.5 mg/dl se i valori di creatininemia partivano da 2.0 mg/dl, e di 1 mg/dl se i valori di partenza erano superiori, può costituire un utile riferimento nell'attività clinica<sup>35,36</sup>.

Vi è da osservare che l'eventuale incremento della dose di diuretico per stimolare la diuresi in queste circostanze può ulteriormente incrementare l'attivazione neuro-ormonale, determinando stimolazione simpatica e la sintesi di catecolamine, consensuale a quella dell'ATII con effetto aggiuntivo quindi a quello già indotto dallo scompenso cardiaco<sup>37</sup>.

### **L'interazione tra funzione renale e pressione arteriosa sistolica nell'insufficienza cardiaca**

Un'analisi post hoc condotta sui pazienti dello studio CONSENSUS, che arruolava malati con insufficienza cardiaca severa, ha dimostrato la stretta cor-



modesto incremento della mortalità, salita al 4.5%. Ancor più sorprendentemente, i pazienti non dializzati, ma con valore di creatinina plasmatica  $\geq 3.0$  mg/dl hanno presentato una mortalità del 9.4%, associata ad una durata media dell'ospedalizzazione che è passata da 4.1 a 7 giorni. Utilizzando l'analisi di regressione ad albero, gli indicatori di rischio maggiore riscontrati già all'ingresso, sono risultati: l'azotemia  $\geq 0.43$  mg/dl, la creatinina plasmatica  $\geq 2.75$  mg/dl e la pressione arteriosa sistolica  $< 115$  mmHg. Questi fattori, insieme, determinavano una mortalità di circa il 20% durante il ricovero, cinque volte maggiore di quella della popolazione generale del registro<sup>42</sup>. La conferma indiretta della rilevanza di questo dato viene dagli studi condotti con la nesiretide in pazienti con insufficienza cardiaca acuta. La nesiretide è un peptide natriuretico di sintesi, essa agisce come potente vasodilatatore arterovenoso ed ha una più blanda azione diuretica. Questa molecola è stata utilizzata per dominare i sintomi dello scompenso cardiaco acuto, particolarmente quelli legati alla congestione polmonare. Nell'ottica di conseguire questo risultato, l'infusione è stata generalmente mirata alla riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, senza considerare l'entità delle ripercussioni a livello della pressione arteriosa sistemica, significativamente ridotta rispetto ai gruppi di controllo. Come conseguenza, si è osservato un incremento dell'insufficienza renale e della mortalità per scompenso cardiaco nel breve e medio periodo<sup>43,44</sup>.

## Conclusioni

Una stretta interazione funzionale caratterizza l'azione del cuore e del rene. Questa interazione può essere definita come "compliance cardiorenale". Il meccanismo fisiologico è mirato a compensare autonomamente variazioni dell'assetto cardiocircolatorio in disparati stati funzionali, principalmente in rapporto a diverse condizioni ambientali e/o comportamentali.

Lo stesso sistema può intervenire in condizioni patologiche legate all'insufficienza cardiaca che mimano in modo protratto particolari stati fisiologici, come l'elevazione delle resistenze vascolari sistemiche o la ridotta perfusione renale, ma solo entro i limiti consentiti dalla capacità intrinseca del sistema e per un determinato periodo di tempo.

Il superamento dei limiti propri della compliance cardiorenale rende questi meccanismi non più compensatori, ma partecipi del processo patologico, danneggiando ulteriormente cuore e rene ed aggravando lo squilibrio emodinamico, con conseguente progressione del danno cardiaco.

La conseguenza finale dell'intero processo è l'aggravamento della prognosi della sindrome da insufficienza cardiaca.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Source: AHA, Dallas 1998, [www.AHA.org](http://www.AHA.org)
- 2) Lynn J, Teno JM, Harrell FE. Accurate prognostications of death. Opportunities and challenges for clinicians. *West J Med* 1995; 163:250-257
- 3) Investigators Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure *Circulation* 2006; 113:671-678

- 4) 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
- 5) Smith GL, Lichtman JH, Bracken M, *et al.* Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987-96
- 6) Hillege HL, Dorothea N D, MSc, Pfeffer MA *et al.* On behalf of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM). *Circulation* 2006; 113:671-678
- 7) Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006; 296:1377-84
- 8) Kham NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak JS, Levin A. Kidney Function and Mortality among Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:244-253
- 9) Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ *et al.* Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24:412-420
- 10) Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control - its infinite gain! *Hypertension* 1990; 16:725-730
- 11) Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles A J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26:11-17
- 12) Parson V. What decreasing renal function means to aging patients. *Geriatrics* 1977; 32:93-100
- 13) Gerstein CH, Mannet JFE, Yi Q, *et al.* Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001; 286:421-426
- 14) Francis G, Benedict C, Johnstone DE *et al.* Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82:1724-1729
- 15) Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ. Natural history of asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108:977-981
- 16) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al.* For the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677
- 17) SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327:685
- 18) The SOLVD Investigators. Effects of Enalapril on survival in patients with reduced ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302
- 19) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361:1843-1848
- 20) Dries DL, Exner DV, Domanski ML, *et al.* The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and a symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-689
- 21) Magri P, Rao MAE, Cangianiello S, *et al.* Early Impairment of Renal Hemodynamic Reserve in Patients With Asymptomatic Heart Failure Is Restored by Angiotensin II Antagonism. *Circulation* 1998; 98:2849-2854
- 22) Francis G, Benedict C, Johnstone DE *et al.* Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82:1724-1729
- 23) Neuberg GW, Miller AB, O'Condor CM *et al for the PRAISE Investigators.* Diu-

- retic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144:31-8
- 24) *Berton P, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, de Toni R, Palatini P.* Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001; 22:1466-1475
  - 25) *Packer M, Medina N, Yushak M.* Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984; 100:782-789
  - 26) *Packer M, Medina N, Yushak M, et al.* Hemodynamic patterns of response during long-term captopril therapy for severe chronic heart failure. *Circulation* 1983; 68:803-812
  - 27) *Kubo S, Nishioka A, Nishimura H, et al.* Effects of captopril on arterial and venous pressure, renal function, and humoral factors in severe chronic congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:456-463
  - 28) *Davidson NC, Coutie WJ, Webb DJ, et al.* Hormonal and renal differences between low dose and high dose angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996; 75:576-581
  - 29) *van der Ent M, Remme WJ, de Leeuw PW, et al.* Renal hemodynamic effects in patients with moderate to severe heart failure during chronic treatment withtrandolapril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12:395-403
  - 30) *Packer M, Medina N, Yushak M.* Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984; 100:782-789
  - 31) *Bongartz L G, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles J A, Braam B.* The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2004; 26:11-17
  - 32) *Whelton A.* Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:13S-24S
  - 33) *Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS.* Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Circulation* 2001; 104:1989-91
  - 34) A Statement for Healthcare Professionals From the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1985-1991
  - 35) *Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, et al.* Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol* 1994; 42:170-174
  - 36) *Ljungman S, Kjeskus J, Swedberg K.* Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril. *Am J Cardiol* 1992; 70:479-487
  - 37) *Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al.* Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2029-2035
  - 38) *MacDonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ.* Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Class Association IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:924-931
  - 39) *Pini D, Ardino L, Genovese L, et al.* Predictors of survival in heart failure patients in NYHA class IV. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:S58
  - 40) *Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT, et al.* Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293:572-580
  - 41) [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3749b2\\_02\\_02-FDA-Medical%20Review.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3749b2_02_02-FDA-Medical%20Review.pdf)
  - 42) *Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD.* Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Circulation* 2005; 111:1459-61