

심신증후군

고려대학교 의과대학 내과학교실

조 상 경

Cardiorenal Syndrome

Sang Kyung Jo

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Although combined cardiac and renal dysfunction is common in hospitalized patients and portends a poor prognosis, lack of understanding of the pathogenesis and classification of the condition has hampered the development of therapeutic strategies. Interactions between the heart and kidney involve multiple hemodynamic and nonhemodynamic factors and are usually bidirectional, as acute or chronic dysfunction of the cardiac or renal systems can negatively affect one another. This review introduces a new definition and classification system of cardiorenal syndrome advocated by a consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative and summarizes the current understanding of cardiorenal syndrome. (Korean J Med 2016;90:378-383)

Keywords: Cardio-renal syndrome; Heart failure; Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Cardiovascular disease

서 론

입원 환자에서 심장 및 신장 이상을 동반하는 경우는 비교적 흔하게 볼 수 있으며 매우 다양한 임상양상을 보인다 [1]. 일반적으로 단일기관(single organ) 이상에 비하여 이환율과 사망률이 매우 높은 것으로 보고되고 있으나 통일된 명명 및 진단, 분류법의 부재로 인해 심장 신장 동반이상의 역학이 잘 알려지지 않았음은 물론 체계적인 연구를 통한 병인 기전의 이해 및 진단 치료법의 개발이 지연되어 왔다. 이에 acute dialysis quality initiative의 지원을 받아 각 분야의 전문가들의 합의 회의를 거쳐 공식적으로 심장과 신장 동반이상의 진단 및 분류법이 발표되었다[2] (Table 1).

일반적으로 심신증후군(cardiorenal syndrome)은 심장 이상에 의해 이차적으로 신장의 이상이 발생하는 경우를 말하지만 심장-신장의 상호관계는 양방향성을 가진다. 따라서 일차적으로 발병한 기관을 중심으로 심신(cardiorenal) 혹은 신심(renocardial)증후군으로 나누고 각각을 다시 발병시기를 기준으로 급성(acute) 혹은 만성(chronic)으로 분류하였으며 마지막으로 제5형 심신증후군은 전신 질환이 원인이 되어 이차적으로 심장과 신장의 동반이상이 발생한 경우로 정의하였다. 본 리뷰를 통하여 심신증후군의 분류 및 각각의 병인, 진단, 치료 및 예후에 대해 알아보고자 한다.

Correspondence to Sang Kyung Jo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: +82-2-920-5909, Fax: +82-2-927-5344, E-mail: sang-kyung@korea.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Classification of cardiorenal syndrome

Type 1 Acute Cardio-Renal Syndrome	Acute worsening of cardiac function leading to renal dysfunction
Type 2 Chronic Cardio-Renal Syndrome	Chronic abnormalities in cardiac function leading to renal dysfunction
Type 3 Acute Reno-Cardiac Syndrome	Acute worsening of renal function causing cardiac dysfunction
Type 4 Chronic Reno-Cardiac Syndrome	Chronic abnormalities in renal function leading to cardiac disease
Type 5 Secondary Cardio-Renal Syndrome	Systemic conditions causing simultaneous dysfunction of the heart and kidney

제1형 심신증후군(acute cardiorenal syndrome)

심장 기능의 급격한 이상이 급성 신 손상(acute kidney injury)의 발생으로 이어지는 것으로 급성 비대상성 심부전(acute decompensated heart failure) 혹은 급성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome) 환자가 입원 당시 혹은 치료 과정 중에 신장 기능의 악화가 발생하는 경우이다. 혈청 크레아티닌 0.3 mg/dL 이상 상승 기준을 적용하였을 때 급성 비대상성 심부전으로 입원하는 환자의 약 20-30%에서 제1형 심신증후군이 발생하며, 급성 신 손상이 동반되지 않은 환자에 비하여 높은 사망률을 보이는 것으로 알려져 있다[1,3]. 또한 ST 분절 상승 심근경색 환자에서도 신 기능 저하가 동반되는 것이 1년 사망률 증가의 유의한 위험 인자로 보고된 바 있다[4].

제1형 심신증후군의 발생기전으로는 우선 심박출량의 저하 및 동반된 레닌-안지오텐신-알도스테론계, 교감신경계의 활성화에 의한 신장관류압의 저하가 주된 역할을 하지만, 이외에도 중심 정맥압 증가로 나타나는 전신적 울혈(systemic congestion)로 인한 신장정맥울혈 및 이에 동반된 신장 간질 압력(intersitital pressure)의 상승에 의해서도 사구체 여과율이 감소될 수 있다. 혈액학적 이상 소견 외에도 산화 스트레스, 전신적 염증 반응 및 내피세포 기능 부전 등도 제1형 심신증후군의 발생에 기여하는 것으로 보고되고 있으며[5] 심박출량 감소에 따르는 이차적 장허혈(gut ischemia)에 의해 발생하는 전신적 내독소혈증 등이 심부전에 따르는 전신 염증 반응 생성에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다[6]. 급성 심근경색 동물 모델에서 신장의 대식세포 침윤 증가와 함께 신장 상피세포의 아포프토시스가 관찰되었다는 보고는 제1형 심신증후군의 발생기전에 염증 반응이 중요한 역할을 함을 제시하고 있다[7].

이외에도 심부전을 치료하는 과정 중 투여되는 ACE 저해제(angiotensin converting enzyme inhibitor), 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker)에 의한 신장의 자율

조절기전의 저하, 폐부종을 감소시키기 위해 사용하는 이뇨제에 의한 체액 감소, 또는 급성 관상동맥증후군의 진단 및 치료를 위해 흔히 시행되는 관상동맥조영술에 따르는 조영제 유발 신독성 등도 제1형 심신증후군의 발생에 기여한다. 진단은 급성 비대상성 심부전 혹은 급성 관상동맥증후군 환자에서 혈청 크레아티닌이 기저치에 비해 0.3 mg/dL 이상 상승하는 경우 진단할 수 있으나 이들 환자에서는 흔히 고혈압, 심장 이상 등의 기저 질환에 의한 만성 신장병이 동반되어 있을 수 있으므로 소변 검사, 신장초음파 등을 통한 만성 신장병과의 감별 진단이 중요하다. 급성 신 손상은 심부전 환자의 장기 예후 저하와 관련이 있으므로 조기 진단이 중요하며, 혈청 크레아티닌을 대신하여 초기에 급성 신 손상을 진단할 수 있는 혈청 cystatin C, 소변 neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1) 등의 새로운 바이오마커의 유용성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

제1형 심신증후군의 치료에서 직접적으로 신장 기능을 개선시키는 치료는 없으므로 우선 심부전의 치료가 중요하다. 급성기에는 루프이뇨제 및 혈관확장제를 사용하여 심실 충만압을 적정수준으로 유지하면서 폐울혈을 감소시키는 일반적인 심부전의 증상 완화를 위한 치료를 한다. 그러나 과도한 이뇨제의 사용이 신 손상을 악화시킬 수 있으므로 전기생체 임피던스를 이용한 체액량의 평가, 심박출량 및 정맥압의 측정 등을 이용한 유도 요법(guided therapy)을 시행하며 신장 기능을 감시하는 것이 필요하다. 또한 이뇨제만으로 전신적 울혈증상이 개선되지 않을 경우에는 투석을 이용하는 한외여과를 고려할 수 있다. 일반적으로 심부전의 치료에서는 증상 개선을 위한 치료와 동시에 심부전의 예후 개선을 위한 ACE 저해제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 및 베타 차단제, 알도스테론 길항제 등의 치료가 시작되는 데 ACE 저해제나 안지오텐신 수용체 차단제는 신 손상을 악화시킬 우려가 있으며 신 기능이 저하된 상태에서 이들 약제는 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로 면밀한 관찰 및 선택적 사용이

요구된다.

예후는 일반적으로 급성 신 손상 혹은 신장 기능 악화(worsening renal function)를 동반하는 경우 불량한 예후를 가지며 18,000명의 심부전 환자를 대상으로 한 메타분석 결과에 따르면 신장 기능 악화를 경험한 심부전 환자의 모든 원인 사망(all cause mortality)이 유의하게 증가하는 것으로 보고된 바 있다(43% vs. 36%) [1].

제2형 심신증후군(chronic cardiorenal syndrome)

만성적 심장 기능 이상이 만성적 신장 손상 혹은 신장 기능 이상으로 이어지는 경우로 정의한다. 선천성 심장 질환 혹은 오랜 기간 심장판막 질환을 앓아온 환자에서 발생하는 만성 신장병 혹은 급성 관상동맥증후군 환자에서 좌심실 기능 부전이 발생하면서부터 서서히 진행되는 만성 신장병 등의 경우가 이에 해당된다. 그러나 실제 임상에서는 만성적인 심장, 신장 이상이 동시에 진단되는 경우가 많아 일차적 이상이 발생한 기관을 구별하는 것이 쉽지 않다. 다시 말하면 제2형 심신증후군과 제4형 심신증후군(chronic renocardiac syndrome)의 차이가 분명하지 않은 경우가 더 많다.

병인기전은 제1형 심신증후군에서와 같이 신경호르몬의 활성화(neurohormonal activation), 신장관류압 저하, 정맥울혈, 동맥경화증, 만성 염증 및 산화 스트레스 등 다양한 원인이 복잡하게 상호작용을 함으로서 발생하는 것으로 생각된다. 실제 급성 심근경색 동물 모델에서 좌심실 부전이 발생한 후 시간의 경과에 따라 신장의 대식세포 침윤 및 섬유화가 진행되는데, 대식세포를 고갈시킴으로써 신장 섬유화를 감소시킬 수 있었다는 결과가 보고된 바 있으며 이는 제2형 심신증후군의 발생에 있어 염증 반응의 중요성을 보여준 것이라 하겠다[7].

진단은 만성 심부전 환자에서 만성적 신장 손상의 증거가 있는 경우이다. 즉 만성 심부전 환자에서 초음파 상에서 신장크기의 감소, 실질 echo의 증가 또는 신피질의 감소 등의 소견이 있거나 사구체 여과율의 감소, 소변 중 알부민 배설량의 증가 등의 만성 손상이 동반되어 있으면 진단할 수 있다. 제1형 심신증후군에서와 마찬가지로 cystatin C, NGAL, KIM-1 등 새로운 바이오마커의 유용성에 대한 임상 연구가 지속되고 있는 실정이다.

제2형 심신증후군 치료의 주된 약제 역시 일차적으로 심부전 치료를 위한 이뇨제 및 혈관 확장제, ACE 저해제와 안지

오텐신 수용체 차단제이다. 그러나 만성 신장병을 동반한 환자에서 이들 약제의 효과는 확실치 않다. 약 2,500여 명의 심부전 환자를 대상으로 한 Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) 연구 결과를 보면 enalapril은 심부전 환자의 사망률을 유의하게 감소시켰으나 위약군에 비해 혈청 크레아티닌 및 포타슘치의 유의한 상승이 있었으며[8], 5,010명을 대상으로 한 The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) 연구 결과에서도 valsartan 사용군에서 심부전으로 인한 증상 개선 및 사망률 감소가 관찰되었으나 사구체 여과율은 감소함을 보고한 바 있어 ACE 저해제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제가 제2형 심신증후군의 치료에서 가지는 역할은 현재로서는 확실치 않다[9]. 그러나 만성 신장병 환자에서 ACE 저해제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제의 사용이 일시적 크레아티닌의 상승을 초래할 수 있다는 점 그리고 이러한 일시적 상승이 반드시 신장 질환의 진행을 의미하지 않는다는 점을 고려할 때 제2형 심신증후군 환자를 대상으로, 단백뇨 및 신장 질환의 진행, 투석 치료의 시작 등의 새로운 연구 종점을 선정한 대규모 임상 연구가 필요한 실정이다. 베타차단제 역시 심부전 치료의 1차 치료제이다. 그러나 카베디롤(carvedilol) 역시 만성 신장병을 가진 심부전 환자에서 혈청 크레아티닌의 일시적 상승을 초래함이 보고되었고[10] spironolactone의 경우도 심부전으로 인한 사망률을 감소시켰으나 위약군에 비해 신 기능 저하(17% vs. 7% spironolactone vs. placebo)를 보이는 것으로 보고된 바 있다[11]. 따라서 향후 이들 약제를 포함한 다양한 심부전 치료제, 예를 들면 심장 재동기화(cardiac resynchronization) 혹은 vasopressin V2 수용체 길항제 등의 제2형 심신증후군에서의 효과 즉 만성 신장병의 진행에 대한 임상연구가 필요하다.

심장병의 종류와 관계없이 만성 심부전 환자에서 신장 기능 저하는 다양한 종류의 불리한 예후와 관련이 있어 적극적인 치료 및 치료 관련 부작용 발생 등에 대한 면밀한 관찰이 필요하다.

제3형 심신증후군(acute renocardiac syndrome)

급성 신 손상이 이차적으로 심장 손상에 기여하거나 악화시키는 경우로서 다른 유형의 심신증후군에 비해서 발생률 등의 역학조사 결과 등이 매우 부족하다. 신장허혈, 약제, 조영제 등에 의한 급성 신 손상 외에도 면역학적 원인의 급성 사구체신염 등에 의해 급성 신 손상이 발생하고 이차적으로

심장의 구조적, 기능적 이상이 발생하는 경우이다.

병인기전은 급성 신 손상에 동반된 선천성 면역 반응에 의한 염증 반응 혹은 산화 스트레스가 주된 기전으로 생각되고 있으며 동물 실험에서 대표적 염증성 사이토카인인 tumor necrosis factor- α 를 주입시켜 심장 기능 저하를 유발하거나[12] 심장의 허혈/재관류 손상 후 심근의 intercellular adhesion molecule (ICAM-1) 발현이 증가하는 결과는 제3형 심신증후군의 발생기전에 염증 반응이 중요한 역할을 하고 있는 것을 보여준다[13]. 이외에도 급성 신 손상에 동반된 체액과다, 대사성 산증, 고칼륨혈증 및 축적된 요독 등의 다양한 원인이 이차적 심장 기능 부전 발생의 원인으로 생각된다. 최근 다장기 부전 등을 동반한 중환자에서 체액과다가 환자의 높은 사망률과 연관이 있는 것으로 보고되고 있으며, 자유로운 수액 전략(liberal fluid strategy)에 비하여 수액을 제한하는 보수적인 수액 전략(conservative fluid strategy)을 적용했을 때 폐 기능 등이 개선됨이 보고되고 있다[14]. 대사성 산증은 직접적으로 심근 수축력을 감소시키며, 고칼륨혈증은 심부정맥 발생의 위험을 증가시킨다. 축적된 요독 중 심근저하인자(myocardial depressant factor)에 의한 심근 기능의 저하, 혹은 요독성 심낭염(uremic pericarditis) 등의 발생도 심장 손상에 기여한다. 급성 신 손상의 치료의 일환으로 혈액투석을 적용하는 경우에도 투석 중 저혈압 등을 유발함으로써 제3형 심신증후군의 발생에 기여할 수 있다.

진단에 있어서는 혈청 크레아티닌의 상승 및 소변량 감소, 혈청학적 검사 등을 통해 급성 신 손상을 진단하고, 심장 이상은 심전도나 심장초음파 검사, troponin 등을 통해 진단한다. 소변 검사나 복부초음파 검사를 통해 만성 신장병을 감별하는 것도 진단에 도움이 된다.

치료는 급성 신 손상의 원인 인자를 제거하고 동반된 산염기 평형, 전해질 이상을 교정하며 필요시에 혈액투석 혹은 환자의 상태에 따라 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy)을 시행한다.

제4형 심신증후군(chronic renocardiac syndrome)

제4형 심신증후군은 모든 단계의 만성 신장병에서 동반된 심혈관계 질환으로 정의한다. 전 세계적으로 만성 신장병 환자는 급격한 증가 추세에 있으며 우리나라 통계에서도 만성 신장병의 유병률이 13.7%로 보고된 바 있고 만성 신장병 환자 사망에 있어 심혈관계 사망이 50% 이상을 차지하고 있다

[15]. 만성 신장병 환자는 나이, 성별이 맞는 대조군에 비해 심혈관계 사망의 위험이 10-20배 높으며[16] 비교적 초기 만성 신장병 환자에서도 심혈관계 질환의 위험도가 유의하게 증가되어 있는 것으로 알려져 있다[17].

만성 신장병에서 심혈관계 질환의 위험도가 증가하는 병인기전은 매우 복잡하다. 고혈압, 당뇨 등 만성 신장병의 원인 질환이 대표적인 심혈관계 위험 질환이며 사구체 여과율이 60 mL/min/1.73 m² 이하로 감소되면 동반되는 빈혈, 고인산 혈증, 체액과다, 요독증 등이 모두 심혈관계 질환의 위험 인자이다. 잘 조절되지 않는 고혈압은 만성 신장병의 진행에서 가장 중요한 위험 인자 중 하나이며, 좌심실비대의 중요한 원인이다[18]. 고인산혈증 혹은 만성 신장병 골 미네랄 병증(chronic kidney disease mineral bone disorder) 역시 혈관 석회화 및 동맥경직도 증가에 기여한다[19]. 또한 신장 기능이 감소되면서 독성 대사산물, 염증성 사이토카인 등이 체내 축적되며 이러한 환경이 산화 스트레스 및 전신적 염증 반응을 유발함으로써 궁극적으로 동맥경화증의 가속화, 좌심실 비후 및 심근의 경화를 야기하고 심혈관계 질환의 발생을 증가시킨다[20,21]. 투석을 하는 말기 신부전 환자에서는 투석막 혈액 접촉으로 인한 만성적인 보체계 및 백혈구의 활성화, 내독소 혈증, 혈액투석 도관감염 등의 다양한 원인이 직접적으로 전신적 염증 반응을 일으키며 심혈관계 위험 인자로 작용한다[22].

만성 신장병 환자에서 증가된 심혈관계 위험을 보여주는 바이오마커로서 N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) 혹은 troponin T를 들 수 있다. 이들 바이오마커들은 만성 신장병 환자에서 체액량 증가를 반영하며 심혈관계 사망의 위험을 예측하는 데 있어 유용성이 보고된 바 있다[23,24].

제4형 심신증후군의 치료로는 우선 만성 신장병에 동반된 레닌-안지오텐신-알도스테론계 활성의 조절을 위한 ACE 저해제 및 안지오텐신 수용체 차단제의 사용이다. 만성 신장병 환자에서 ACE 저해제는 심장병의 정도와 관계없이 심혈관계 생존을 증가시켰으며[25] ACE 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 혹은 베타차단제는 투석 환자에서 심정지(cardiac arrest) 이후 사망률을 의미 있게 감소시킨 것으로 보고된 바 있다[26]. 소규모 연구에서 안지오텐신 수용체 차단제의 사용이 심혈관계 사건 혹은 부정맥의 발생을 감소시켰다는 보고가 있지만 투석 환자에서 심혈관계 사망의 예방 효과는 현재로서는 확실치 않다[27]. 한편 투석 기술의 발달 및 투석막

의 생체적 합성 향상 등으로 인해 과거보다 안정적이고 효과적으로 체액과다 및 요독 물질을 제거할 수 있고 염증 반응 및 산화 스트레스를 감소시킬 수 있어 투석막, 투석 방법 또는 투석의 강도를 조절함으로써 심혈관계 사망을 줄일 수 있으나 이에 대한 연구는 지속되고 있으나 현재까지 그 효과는 확실치 않다.

제5형 심신증후군(secondary cardiorenal syndrome)

제5형 심신증후군은 패혈증, 당뇨병, 아밀로이드증, 혈관염, 전신성 홍반성 루푸스 등의 전신 질환 혹은 타장기 질환에 동반되어 나타나는 심장, 신장의 이상이다. 발생률이나 유병률 등의 역학 정보가 거의 없으며 고혈압이나 당뇨병에 동반되는 경우의 심신증후군은 제2형 혹은 제4형 심신증후군과 중복된다. 급성의 경우 심한 패혈증(severe sepsis) 혹은 패혈증 쇼크(septic shock)에 동반되는 다장기부전증후군(multi-organ dysfunction syndrome)의 일환으로 심장 및 신장의 구조적, 기능적 이상을 동반하는 경우가 임상에서 가장 흔하게 접하는 제5형 심신증후군이다. 병인기전은 확실치 않으나 패혈증에 동반되는 전신적 염증 반응에 따르는 염증성 사이토카인이나 백혈구, 보체의 활성화 등 면역 반응이 관여하는 것으로 생각된다. 심근 수축력의 감소는 신장관류압의 감소(제1형 심신증후군)에 의한 급성 신 손상을 유발하고 또한 급성 신 손상이 제3형 심신증후군의 병인기전과 같이 심장에 2차적으로 손상을 가하는 악순환이 지속될 수 있다. 치료는 패혈증과 같은 기저 질환의 치료, 혈액학적 안정성 유지 및 지속적인 신대체 요법 등의 장기 지지(organ support) 요법이다. 제5형 심신증후군에서 조기 지속적 신대체 요법(early continuous renal replacement therapy) 및 집중적 신대체 요법(intensive CRRT)이 적절한 요독 및 체액조절을 통해 심장 기능을 호전시킬 수 있는가에 대한 연구는 앞으로 더 필요하다.

결론

심장 신장의 병적 상호작용은 복잡하며 임상적으로도 매우 다양한 형태로 나타난다. 심신증후군 환자의 적절한 치료를 위해서는 각각의 심신증후군의 병인기전에 대한 이해를 바탕으로 신장 및 심장 분야의 전문가를 주축으로 하는 다학제적 접근(multidisciplinary approach)이 필요하다. 또한 새롭게 정의된 심신증후군의 분류를 토대로 아직 초기 단계에 머

무르고 있는 병인기전의 이해를 위한 동물 실험, 역학 연구 및 조기 발견을 위한 새로운 바이오마커 연구 등을 통해 심신증후군 환자의 예후를 개선시키기 위한 새로운 치료 전략의 개발이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 심신증후군; 심부전; 급성 신 손상; 만성 신장병; 심혈관계 질환

REFERENCES

1. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
2. Ronco C, Cruz DN, Ronco F. Cardiorenal syndromes. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:384-391.
3. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
4. McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2011;2011:762590.
5. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:117-136.
6. Kraut EJ, Chen S, Hubbard NE, Erickson KL, Wisner DH. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. *J Trauma* 1999;46:900-906.
7. Cho E, Kim M, Ko YS, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2766-2778.
8. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *New Engl J Med* 1991;325:293-302.
9. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
10. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011;4:18-26.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study In-

- vestigators. *New Engl J Med* 1999;341:709-717.
12. Edmunds NJ, Lal H, Woodward B. Effects of tumour necrosis factor-alpha on left ventricular function in the rat isolated perfused heart: possible mechanisms for a decline in cardiac function. *Br J Pharmacol* 1999;126:189-196.
 13. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549-1558.
 14. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
 15. Kim S, Lim CS, Han DC, et al. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors to CKD in urban Korea: a population-based cross-sectional epidemiologic study. *J Korean Med Sci* 2009;24 Suppl:S11-S21.
 16. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009;27:114-126.
 17. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486-1494.
 18. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:441-451.
 19. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008;35:329-344, vii.
 20. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957-962.
 21. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
 22. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993;44:484-494.
 23. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, et al. Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers. *J Nephrol* 2010;23:465-471.
 24. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-2368.
 25. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1351-1356.
 26. Pun PH, Lehrich RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:491-500.
 27. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:501-506.