

CARDIORENAL SYNDROME: NARRATIVE REVIEW

Sidhi Laksono¹, Dhiki Nugraha²

1) SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler RS Pusat Pertamina, Jakarta, Indonesia
sidhilaksono@uhamka.ac.id

2) Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Banten, Indonesia
sidhilaksono@uhamka.ac.id

Abstract

Cardiorenal syndrome is a disorder that involves the heart and kidneys, acute or chronic dysfunction of one organ can induce acute or chronic dysfunction of other organs. Renal dysfunction associated with acute heart failure, and vice versa, causes considerable morbidity and mortality. Until recently, there has been no consistent and effective strategy in the management of patients with cardiorenal syndrome. Generally, only done by reducing the volume of fluid so as not to worsen kidney function. Early identification leads to more effective treatment and shorter hospitalization. A multidisciplinary approach involving cardiologists and renal specialists is essential.

Keywords : *Cardiorenal Syndrome, Diagnosis, Management.*

Abstrak

Sindrom kardiorrenal merupakan gangguan yang melibatkan jantung dan ginjal disfungsi akut atau kronik satu organ dapat menginduksi disfungsi akut atau kronik organ lain. Disfungsi ginjal terkait gagal jantung akut, dan sebaliknya, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Sampai saat ini belum terdapat strategi yang konsisten dan efektif dalam penanganan pasien sindrom kardiorrenal. Umumnya hanya dilakukan dengan mengurangi volume cairan agar tidak terjadi perburukan pada fungsi ginjal. Identifikasi dini mendapatkan perawatan yang lebih efektif dan rawat inap yang lebih singkat. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ginjal sangat penting dilakukan.

Kata kunci : Sidroma Kardiorrenal, Diagnosis, Tatalaksana.

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 sindroma kardiorrenal (1).

Sindroma Kardiorrenal pada umumnya didefinisikan sebagai kondisi gangguan secara patofisiologi pada jantung dan ginjal, dimana terjadi disfungsi yang akut atau kronis pada salah satu organ yang menyebabkan gangguan pada organ lainnya. Sindroma Kardiorrenal adalah penurunan fungsi ginjal akibat adanya penurunan fungsi jantung. Salah satu fungsi

ginjal adalah untuk mengatur garam dan cairan maka penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan pengobatan terhadap gagal jantung terganggu (1). disfungsi satu organ akan menyebabkan disfungsi akut atau kronik organ lainnya. Penyakit ginjal bersamaan dengan gagal jantung (heart failure - HF) akan menurunkan kualitas hidup pasien, prognosis lebih buruk, dan beban lebih besar pada sistem perawatan Kesehatan (2).

Sindrom kardiorrenal merupakan hubungan yang dinamis antara kerusakan organ jantung dan ginjal, dan secara luas didefinisikan sebagai gangguan jantung dan ginjal di mana disfungsi akut atau kronis dalam satu organ dapat menyebabkan

disfungsi akut atau kronis pada organ lainnya. Sebesar 43,6% dari kematian pasien-pasien penyakit ginjal kronis disebabkan oleh komplikasi kardiovaskular sebelum mencapai gagal ginjal stadium akhir (3).

Sindroma Kardiorrenal berlangsung seperti suatu lingkaran yang saling berhubungan dimana gagal jantung dapat memperberat gagal ginjal kronik, demikian juga sebaliknya. Patofisiologi terjadinya Sindroma Kardiorrenal sangat rumit dan belum sepenuhnya dipahami. Pada sindrom kardiorrenal terdapat ketidakseimbangan interaksi antara gagal jantung, sistem neurohormonal, dan respon inflamasi. Rumitnya proses perlangsungan sindrom ini dan kurangnya pemahaman menyebabkan pengobatan pada sindrom kardiorrenal masih merupakan tantangan bagi para klinisi (1).

Secara global kurang lebih 2% dari populasi menderita gagal jantung kongestif, dan meningkat 5% pada populasi > 65 tahun. Diperkirakan sepertiga sampai setengah dari pasien dengan gagal jantung mengalami insufisiensi ginjal. Demikian pula sebaliknya penyakit kardiovaskular merupakan masalah yang penting pada gagal ginjal kronis, dimana 43,6% dari kematian pada pasien-pasien dengan gagal ginjal terminal disebabkan oleh gagal jantung (4). Pada tahun 2017, Gagal ginjal kronis mengakibatkan 1,2 juta kematian dan merupakan penyebab kematian ke-12 terbanyak di seluruh dunia (5). Jumlah penderita dengan diagnosis gagal ginjal kronis tahap akhir atau disebut juga dengan *end-stage renal disease* (ESRD) pada 2018 di amerika serikat berjumlah 131.636, meningkat 2,3% sejak 2017 (6). Sementara di indonesia jumlah penderita GGK dalam tahun 2018 meningkat tinggi dua kali lipat dibandingkan dengan tahun 2017 (7). Berdasarkan data menurut kesehatan dasar RI dalam tahun 2013 prevalensi GGK sebesar 2% dan pada tahun 2018 prevalensi GGK sebanyak 3,8% (8).

Pasien dengan penyakit ginjal kronis mempunyai risiko tinggi untuk mengalami

penyakit kardiovaskular. Hubungan antara Chronic Kidney Disease (CKD) dan Cardiovascular Disease (CVD) menunjukkan adanya peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung kongestif (3). Sindroma Kardiorrenal selalu melibatkan secara bersama-sama gagal jantung dan gagal ginjal. Gagal jantung merupakan suatu sindrom yang kompleks sebagai akibat dari gangguan fungsi dan struktur jantung yang menghambat kemampuan jantung dalam berfungsi sebagai pompa untuk mendukung sirkulasi fisiologis. (9)

ISI

Jantung menyuplai darah ke organ dan jaringan tubuh, dan ginjal di antara fungsi-fungsi lain, memainkan peran integral dalam keseimbangan cairan dan homeostasis. Disfungsi ginjal sering menyertai gagal jantung, begitupun sebaliknya (10).

Sindroma Kardiorrenal pada umumnya didefinisikan sebagai kondisi gangguan secara patofisiologi pada jantung dan ginjal, dimana terjadi disfungsi yang akut atau kronis pada salah satu organ yang menyebabkan gangguan pada organ lainnya. Definisi *Cardiorrenal Syndrome* (CRS) saat ini mencakup lima subtype yang mencerminkan patologi primer dan sekunder, kondisi fungsi jantung dan ginjal akibat penyakit sistemik (11).

Laporan pada tahun 2007 pada 118465 pasien yang dirawat dengan gagal jantung akut dekompensasi dalam database ADHERE menunjukkan bahwa 9,0% pasien memiliki fungsi ginjal normal saat masuk sedangkan 27,4% memiliki disfungsi ginjal ringan, 43,5% memiliki disfungsi ginjal sedang, 13,1% memiliki disfungsi ginjal berat dan 7,0% sedang menjalani dialisis kronis. Database besar lainnya telah menunjukkan bahwa prevalensi disfungsi jantung atau ginjal meningkatkan insiden yang lain(12).

Data Registri Nasional Gagal Jantung Dekompensasi Akut (ADHERE)

mendapatkan dari lebih dari 100.000 pasien yang dirawat dengan gagal jantung dekompensasi akut (ADHF), hampir sepertiganya memiliki riwayat disfungsi ginjal (12).

Pada studi lain survei rawat jalan gagal jantung kongestif, 39% merupakan pasien *New York Heart Association* (NYHA) kelas IV; dan 31% pasien kelas III NYHA memiliki gangguan fungsi ginjal parah (*clearance* kreatinin < 30 mL/menit). Demikian pula, gagal ginjal terkait dengan perburukan hasil kardiovaskular; hampir 44% kematian pasien gagal ginjal stadium akhir (ESRF) disebabkan penyakit kardiovaskular (2).

Ada lima sub tipe sindrom kardiorenal:

1. CRS Tipe 1

Penurunan tajam fungsi jantung yang mengakibatkan penurunan akut fungsi ginjal ditandai dengan memburuknya fungsi jantung akut yang menyebabkan *Acute Kidney Injury* (AKI) (10). Jantung dan ginjal saling berkaitan dan berfungsi menjaga stabilitas hemodinamika, baik dalam mengatur volume darah maupun ketahanan vaskular. Mekanisme dasar CRS-1 karena adanya penurunan curah jantung, aktivasi neurohormonal dan pelepasan zat vasoaktif, yang akan menyebabkan berkurangnya aliran ke ginjal dan menyebabkan iskemia ginjal. Juga, tekanan vena sentral (CVP) yang tinggi akan meningkatkan tekanan intraabdomen yang pada akhirnya menyebabkan kongesti vena, aktivasi saraf simpatik, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan pelepasan zat vasoaktif seperti endothelin, anemia, dan gangguan sistem kekebalan tubuh (13).

2. CRS Tipe 2

Disfungsi jantung kronis yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang berkelanjutan. Yang ditandai dengan

adanya kelainan jantung kronik yang menyebabkan PGK yang progresif. Penurunan fungsi ginjal ini akan mempengaruhi prognosis penyakit jantung dan memperpanjang masa perawatan pasien. Faktor faktor lain yang memperburuk prognosis ialah usia tua, hipertensi, diabetes melitus, sindrom coroner akut (14).

3. CRS Tipe 3

Penurunan tajam fungsi ginjal yang mengakibatkan penurunan akut fungsi jantung. CRS tipe 3 (CRS-3) terjadi jika AKI berkontribusi dan/atau secara langsung ataupun tidak langsung mempercepat perkembangan cedera jantung akut. Tidak mudah mengidentifikasi tipe ini karena metode yang berbeda; sulit untuk menetapkan penyebab penyakit jantung akibat AKI mengingat beberapa kondisi komorbid dapat mempengaruhi. AKI terkait dengan peningkatan risiko kematian kardiovaskular sebesar 86% dan peningkatan risiko 38% kejadian kardiovaskular mayor (15).

4. CRS Tipe 4

Penurunan fungsi ginjal kronis yang mengakibatkan disfungsi jantung kronis yang ditandai dengan ditandai dengan keterlibatan kardiovaskular pada pasien CKD tahap apapun. CKD secara tidak langsung akan memperburuk penyakit jantung iskemik dan secara langsung akan memengaruhi tekanan dan kelebihan beban volume yang membuat hipertrofi ventrikel kiri (16). Hipertrofi ventrikel kiri lazim dijumpai pada pasien hemodialisis. Jika CKD berkembang, penurunan fungsi jantung terjadi karena hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik yang terkait dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Hiperkalemi dan

hipokalemi umum didapatkan pada pasien CKD yang kemudian menyebabkan gangguan pH ekstraseluler, magnesium, dan kalsium. Hipertensi, dislipidemia, peradangan kronik, neuropati primer, dan diabetes melitus menyebabkan gangguan jantung pada CKD derajat satu dan dua. Pada CKD derajat tiga dan empat, anemia, toksik uremia, ketidakseimbangan elektrolit serta volume berlebihan mengakibatkan terganggunya fungsi jantung. Pada CKD derajat lima akan muncul kalsifikasi jaringan lunak dan resistensi terhadap eritropoietin (17).

5. CRS Tipe 5

Penyakit sistemik yang mengakibatkan disfungsi jantung dan ginjal CRS tipe 5 (CRS-5) ditandai dengan disfungsi jantung dan ginjal yang simultan akibat kondisi sistemik akut atau kronik. Kondisi paling umum yang mengarah ke tipe ini adalah sepsis, kondisi lain seperti amiloid atau vaskulitis tergolong jarang. CRS-5 dapat dibagi menjadi hiperakut (0 - 72 jam setelah diagnosis), akut (3 - 7 hari), atau subakut (7 - 30 hari) dan kronik (lebih 30 hari). CRS-5 akut biasanya karena penyakit sistemik yang memengaruhi penyakit jantung dan ginjal secara bersamaan. CRS jenis ini dapat kembali seperti keadaan normal apabila penyakit sistemik yang menjadi penyebab dasarnya dapat dikontrol. CRS-5 kronik biasanya muncul berdasarkan perubahan adaptif tubuh untuk melawan dan sebagai kompensasi kondisi sistemik (2).

6. Patofisiologi

Patofisiologi terjadinya SKR belum dapat di ketahui dengan baik. Adanya penurunan curah jantung yang disebabkan

oleh berkurangnya fraksi ejeksi akan menimbulkan penurunan fungsi ginjal. Berdasarkan penelitian teori Arthur Guyton. Tubuh manusia dapat melakukan regulasi sistem hemodinamik melalui control cairan ekstraseluler yang dilakukan oleh ginjal dan regulasi sirkulasi sistemik yang dilakukan oleh jantung. Konsep ini disebut dengan autoregulasi total yang diatur meulalui suatu keseimbangan neurohormonal. Dengan adanya regulasi ini, tekanan darah, volume cairan tubuh dan sistem hemodinaik dipertahankan dalam batas normal.

Bila terjadi proinflamasi, peningkatan aktivitas RAAS, aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan oksigen reaktif dan ateroskelrosis. Maka akan terjadi gangguan fungsi ginjal dan jantung SKR (14).

7. Diagnosis

Beberapa *biomarker* ginjal dan jantung dapat menjadi alat bantu diagnostic (Tabel 1) (2).

Table 1. Biomaker Kerusakan Jantung dan Ginjal

Biomarker	Karakteristik
Biomarker Molekuler Jantung	
Kardiak troponin I (cTnI)	Cedera miokardium
Peptida Natriuretik Tipe B (BNP)	Peregangan miokardium
sST2	Bagian dari reseptor interleukin (IL)-1
Propeptida B-terminal dari kolagen tipe III (PBI/NP)	Cedera jaringan ikat
Biomarker Fisiologis Jantung	
Ekokardiogram	Hipertrofi ventrikel kiri, CVP, efusi perikardium, stenosis valvular, cedera miokardium, kalsifikasi valvular
Doppler	Aliran darah intra parenkim yang terkait
Ultrasound	Volume berlebih
Radiografi dada	Kardiomegali, edema interstitial, efusi pleura, garis Kerley, arteri pulmonalis melebar, vena kava superior prominens
Biomarker Ginjal	
Serum kreatinin	Otot rangka
Albuminuria	Penanda dari kerusakan integritas glomerulus/prokalsitonin (PCT)
Molekul cedera ginjal (KIM-1)	Membran sel glikoprotein tipe 1
IL-18	Mediator inflamasi dan AKI
Biomarker Fisiologis Ginjal	
Ultrasound	Pembesaran ginjal, korteks tipis, dan hiperekogenik, kista parapelvis dan subkortikal, dilatasi dari traktus urin
Doppler	Aliran darah intraparenkim

Sebanyak 40% pasien HF akut yang dirawat merupakan CRS-1 (18).Penurunan tekanan perfusi dari CVP yang meningkat memerankan peranan penting, bersama

dengan berkurangnya curah jantung dalam patogenesis AKI di CRS. Modalitas pencitraan noninvasif berfungsi sebagai penanda kongesti vena dan gangguan aliran pada CRS. Salah satu contoh pencitraan tidak invasif adalah USG jantung (ekokardiografi). Ekokardiografi dapat membantu menegakkan diagnosis dengan melihat beberapa aspek, seperti hipertrofi ventrikel kiri ataupun adanya kalsifikasi katup dan katup yang kaku (17).

8. Tatalaksana

Meskipun tidak ada terapi yang ditunjukkan upada pasien dengan sindrom kardiorrenal, pengobatan umumnya diarahkan pada pengobatan etiologi yang mendasari dan untuk menurunkan komplikasi sindrom karena sebagian besar pasien dengan sindrom kardiorrenal memiliki kelebihan volume, target pengobatan utama biasanya mengurangi cairan baik dengan diuretik atau ultrafiltrasi (10).

a. Diuretik

Diuretik *loop* (*furosemide*, *bumetanide*, *torseamide*) umumnya diresepkan pada sekitar 90% pasien HF akut karena termasuk yang dianjurkan (kelas I) oleh *American Heart Association* (AHA). Dosis dan cara pemberian diuretik *loop*, seperti bolus ataupun infus intravena, masih kontroversial.⁵ Uji coba diuretik pada pasien ADHF (DOSE-ADHF) membandingkan pemberian *furosemide* bolus per 12 jam dan infus intravena, serta dosis rendah (setara dengan dosis harian pasien, yaitu *furosemide* 80 mg sampai 240 mg) dengan dosis tinggi (2,5 kali dosis harian pasien). Didapatkan hasil perbaikan gejala yang tidak berbeda untuk pemberian bolus dibandingkan dengan infus. Dosis tinggi memang memberikan efek diuresis lebih besar, namun terdapat perburukan

fungsi ginjal yang lebih parah jikadibandingkan dosis rendah (18).

b. Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi yaitu jika darah melalui serat berongga terbuat dari bahan semipermeabel dengan membuat tekanan negatif pada ruang di sekitar serat, menyebabkan cairan isotonik dikeluarkan dari ruang intravaskular. Proses ini akan mengekskresikan natrium jauh lebih rendah dibandingkan oleh diuretik *loop*, lebih sedikit kalium yang diekskresikan, dan lebih sedikit pelepasan renin dan aldosteron. Sistem ultrafiltrasi membutuhkan kanula *single-lumen* ukuran 18 G yang dimasukkan ke vena perifer, seperti vena jugularis ataupun vena subklavia. *Syringe pump* mengalirkan darah ke dalam sirkuit yang terdiri dari dua buah katup dan kemudian kembali ke pembuluh darah yang sama (19).

c. Modulasi Neurohormonal dan Vasodilator serta Terapi Inotropik

Respons maladaptif neurohumoral pada HF akut yang dihasilkan dari CRS-1 melibatkan vasopressin, endotelin, dan adenosin serta respons yang berkurang terhadap peptida natriuretik endogen. Arginin vasopresin adalah hormon non-peptida yang dilepaskan hipofisis posterior dalam kondisi osmolaritas serum tinggi, indeks jantung berkurang, atau hipovolemia. Tolvaptan, antagonis reseptor V2 selektif, menyebabkan terbuangnya cairan tanpa kehilangan natrium (20). Vasodilator mengurangi kongesti paru dan konsumsi oksigen otot jantung melalui penurunan CVP dan tekanan pengisian ventrikel. Vasodilator yang umum digunakan yaitu nitroglicerine intravena, dapat mengobati ADHF dan mengurangi tekanan perfusi transrenal melalui penurunan CVP. Tolvaptan dapat

digunakan dalam jangka pendek ataupun jangka panjang karena manfaat sekunder penurunan berat badan, peningkatan *output* urin dan kembalinya fungsi ginjal dan serum elektrolit (17).

d. RAAS Inhibitor

1) ACE Inhibitor/ARB

Studi penggunaan RAAS inhibitor pada pasien CRS telah menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang meskipun ada pengurangan fungsi ginjal di awal; selain itu, juga dapat menurunkan angka kematian kasus CRS. RAAS inhibitor harus dimulai dari dosis rendah dan fungsi ginjal pasien harus diperhatikan ketat. Penggunaan ACE dan penyekat reseptor angiotensin II telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien HF dan mencegah penurunan disfungsi ginjal (18)

2) Penyekat Beta Adrenergik

Penyekat betaadrenergik merupakan obat yang menurunkan tekanan darah melalui penghambatan epinefrin. Metaanalisis RCT dengan penyekat beta pada pasien CKD dan HF menunjukkan bahwa penyekat beta secara signifikan mengurangi risiko semua penyebab dan kematian kardiovaskular. Peningkatan risiko bradikardi dan hipotensi harus diwaspadai pada penggunaan penyekat beta (17).

Telah banyak penelitian RCT yang mengevaluasi penghambat betaadrenergik yang terbukti menurunkan kelas NYHA dan eaksi fraksi ventrikel kiri (LVEF), sehingga meringankan gejala, mengurangi beban rawat inap, dan memperpanjang kelangsungan hidup. Penyekat beta yang telah terbukti mengurangi kematian di HF ialah metoprolol dan bisoprolol, dan *carvedilol* (21).

KESIMPULAN

Sindrom kardiorrenal melibatkan dua organ yang sangat penting, yaitu jantung dan ginjal, dimana disfungsi akut atau kronis salah satu organ mengakibatkan disfungsi akut atau kronis organ lainnya. Sampai saat ini belum terdapat strategi yang konsisten dan efektif dalam penanganan sindrom kardiorrenal. Umumnya dilakukan pendekatan secara empirik terhadap kedua organ tersebut untuk mengantisipasi perburukan fungsi dan mengoptimalkan pengobatan. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ahli ginjal sangat penting.

REFERENSI

1. Fatahillah H. Edukasi pada Pasien Sindroma Kardiorrenal dalam Upaya Pencegahan dan Peningkatan Pengetahuan. 2019.
2. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorrenal Syndrome. *Crit Care Clin.* 2021;37(2):335–47.
3. Adiyanti S s. Peran sistatin C pada sindrom kardiorrenal. 2020;(September).
4. Paliliewu N, Lefrandt RL. Sindrom Kardiorrenal. *J Biomedik.* 2013;2(2).
5. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–33.
6. Stage E, Disease R, Networks E, England N, Networks E, England N. Incidence, prevalence, patient characteristics, & treatment modalities. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 SUPPL.):1–31.
7. Indonesian Renal Registry (IRR).

- Report Of Indonesian Renal Registry 2018. *Irr.* 2018;1–46.
8. Kemenkes RI. Peran Pemerintah Dalam Pencegahan Dan Pengendalian Gangguan Ginjal Pada Anak. *Penyakit Trop di Indones.* 2018;(November):1–18.
 9. 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(24):2296–304.
 10. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Cardiorenal syndrome: Update on the pathophysiology and treatment. *Clinics.* 2018;73(2):76–88.
 11. Phadke G, Misra M. Cardio-renal syndrome. *Mo Med.* 2011;108(1):42–4.
 12. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: Potential therapeutic targets. *Am J Physiol-Hear Circ Physiol.* 2017;313(4):715–21.
 13. Rampengan SH. Cardiorenal syndrome type 1: a literature review. *Bali Med J.* 2019;8(2):628.
 14. Dharmeizer. Sindrim Kardiorenal dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. IV. Jakarta: InternaPublishing; 2014.
 15. Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018;25(5):391–9. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.009>
 16. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2015 May;20(3):259–72.
 17. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res.* 2020;11(2):76–88.
 18. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation.* 2019. 840–878 p.
 19. Costanzo MR. Ultrafiltration in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019 Feb;5(1):9–18.
 20. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2017 Jun;8(3):87–95.
 21. Liang B, Zhao YX, Zhang XX, Liao HL, Gu N. Reappraisal on pharmacological and mechanical treatments of heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):1–18.