

# Καρδιονεφρικό σύνδρομο- Καρδιολογική προσέγγιση

## ✦ Ιωάννης Α. Λακουμέντας

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

## Νικόλαος Π. Σταθάκος

Καρδιολόγος, Ερευνητής Ανατομείου Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

## Γεώργιος Ι. Μπαζούκης

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

## Αθανάσιος Δ. Σαπλαούρας

Καρδιολόγος, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

## Ελένη Κ. Κωνσταντινίδου

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

## Αντώνης Μ. Σιδέρης

Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

**Η** αμφίδρομη σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρών είναι γνωστή από πολλών ετών. Το 1/3 των ασθενών που εισάγονται για καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια, κάτι που αυξάνει τη διάρκεια νοσηλείας τους, τις επανανοσηλείες και τη θνητότητα. Ιδιαίτερα στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το μειωμένο eGFR αναδείχθηκε σε ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Παρόμοια, μετά την εκδήλωση οξείας εμφράγματος μυοκαρδίου, η εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας αυξάνει τη συνολική και την καρδιαγγειακή θνητότητα. Από την άλλη, σε πολλές μελέτες, η προοδευτική μείωση του eGFR συσχετίζεται με προοδευτική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Έτσι και ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια πεθαίνουν κατά το μεγαλύτερο

ποσοστό από καρδιαγγειακά αίτια.

Το 2008, ορίστηκε και ταξινομήθηκε το καρδιονεφρικό σύνδρομο (CRS) σε 5 τύπους, με σκοπό τη διερεύνηση των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών πρόκλησής του και, επακόλουθα, τη βελτίωση της κλινικής διάγνωσης, της πρόληψης και της στοχευμένης θεραπείας των διαφόρων φαινότυπων<sup>1</sup>. Έτσι φάνηκε η αλληλεπίδραση των διαφόρων φαινότυπων και η μετάπτωση του ενός υπότυπου στον άλλο, κατά την πρόοδο της νόσου των εμπλεκόμενων οργάνων. Στο καρδιονεφρικό σύνδρομο οξεία ή χρόνια βλάβη της καρδιάς προκαλεί οξεία ή χρόνια βλάβη στους νεφρούς και αντιστρόφως. Η ταξινόμηση έγινε ανάλογα με το αρχικά προσβαλλόμενο όργανο (η καρδιά στους τύπους 1 και 2, οι νεφροί στους τύπους 3 και 4, ενώ στον τύπο 5 υπάρχει ταυτόχρονη προσβολή των δύο οργάνων)

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση του CRS**

Phenotype	Nomenclature	Description	Clinical Examples
Type 1 CRS	Acute CRS	HF resulting in AKI	ACS resulting in cardiogenic shock and AKI, AHF resulting in AKI
Type 2 CRS	Chronic CRS	Chronic HF resulting in CKD	Chronic HF
Type 3 CRS	Acute renocardiac syndrome	AKI resulting in AHF	HF in the setting of AKI from volume overload, inflammatory surge, and metabolic disturbances in uremia
Type 4 CRS	Chronic renocardiac syndrome	CKD resulting in chronic HF	LVH and HF from CKD-associated cardiomyopathy
Type 5 CRS	Secondary CRS	Systemic process resulting in HF and kidney failure	Amyloidosis, sepsis, cirrhosis

ACS indicates acute coronary syndrome; AHF, acute heart failure; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CRS, cardiorenal syndrome; HF, heart failure; and LVH, left ventricular hypertrophy.

και την οξεία ή χρόνια φύση της νόσου (οξύς χαρακτήρας νόσου στους τύπους 1 και 3, χρόνιος χαρακτήρας στους τύπους 2 και 4). Βέβαια, προσεκτική παρατήρηση της ταξινόμησης (Πίνακας 1) αποκαλύπτει ότι στον τύπο 1 αναφέρεται επέλευση οξείας νεφρικής βλάβης (AKI: acute kidney injury) απότοκος οξείας καρδιακής νόσου, ενώ στον τύπο 2 πρόκληση χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD: chronic kidney disease) από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η AKI ορίστηκε το 2004 και ταξινομήθηκε μετέπειτα σε 3 στάδια βαρύτητας, με βάση διακυμάνσεις της κρεατινίνης και του όγκου των ούρων<sup>2</sup>, ενώ η CKD θεωρήθηκε ότι υφίσταται σε  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ή/και σε παρουσία αλβουμινουρίας. Στη μελέτη VALIANT (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου,  $n = 14.527$ ) η επίπτωση του CRS τύπου 1 (με όρια  $eGFR < 60 \text{ ml/min}$ ) υπολογίστηκε στο 33%, ενώ στη μελέτη ADHERE (οξεία καρδιακή ανεπάρκεια,  $n = 118.465$ ) στο 60%, με ανάλογα κριτήρια. Και στις δύο μελέτες η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επηρέασε αρνητικά νοσηρότητα και θνητότητα.

### Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου ενοχοποιούνται αιμοδυναμικοί και μη αιμοδυναμικοί παράγοντες. Στους πρώτους υπάγονται η χαμηλή

καρδιακή παροχή, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση. Αρχικά, σε απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας - εμφάνιση υπότασης, νεφρικής υποάρδευσης, μείωση νεφρικής αιματικής ροής - αυξάνεται η ρενίνη στο νεφρό, που προκαλεί σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου του αγγειώδους σπειράματος και αντιρροπιστική αύξηση της υδροστατικής πίεσης διήθησης των τριχοειδών του σπειράματος και, κατ' ακολουθία, αύξηση του  $eGFR$ . Με την πρόοδο της νόσου, η υπέρμετρη ενεργοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών προκαλεί σύσπαση και του προσαγωγού αρτηριδίου του αγγειώδους σπειράματος, μείωση της υδροστατικής πίεσης διήθησης των τριχοειδών και μείωση του  $eGFR$ <sup>3</sup>. Επιπρόσθετα, στο καρδιοκεντρικό μοντέλο του CRS, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως και η έκκριση αργινίνης-βαζοπρεσίνης προκαλούν κατακράτηση νατρίου και ύδατος, που ευνοεί το φαύλο κύκλο της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>4</sup>. Αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης μεγαλύτερη των 6 mmHg συσχετίστηκε αρνητικά με  $eGFR$  και επιβίωση<sup>5</sup>. Φαίνεται ότι η αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και κατ' επέκταση της νεφρικής φλεβικής πίεσης διαταράσσει τη σπειρα-

ματική διήθηση, ιδιαίτερα σε συνθήκες μειωμένης νεφρικής αιματικής ροής.

Στους μη αιμοδυναμικούς παράγοντες, πρόκλησης του CRS ("cardiorenal connectors") υπάγονται νευροορμονικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες, που προκαλούν δομικές (υπερτροφία, νέκρωση) και λειτουργικές βλάβες σε μυοκάρδιο – νεφρό. Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 σε οξεία νεφρική βλάβη, τύπου 3 CRS, προκαλούν καρδιοκατασταλτικές δράσεις, όπως μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Αλλά και αυξημένα επίπεδα FGF-23 (fibroblast growth factor-23) σε χρόνια νεφρική νόσο, τύπου 4 CRS, προκαλούν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>6</sup>. Η αναφερόμενη υπερτροφία σε συνδυασμό με ίνωση και διαταραχή της αναλογίας τριχοειδών - καρδιακών μυοκυττάρων επάγει σε δομικές και λειτουργικές διαταραχές της αριστερής κοιλίας στον τελευταίο φαινότυπο. Επιπλέον, η αγγειακή ενδοθηλιακή τάση από περιφερική φλεβική συμφόρηση έχει φανεί ότι προκαλεί τη μετατροπή του ενδοθηλίου σε προφλεγμονώδη φαινότυπο, που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου<sup>7</sup>.

### Διαγνωστικές στρατηγικές

Στις διαγνωστικές στρατηγικές επιβεβαίωσης δομικών και λειτουργικών διαταραχών στο CRS ανήκουν βιοδείκτες, μη επεμβατικοί τρόποι απεικόνισης, η επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση και συμπληρωματικές τεχνικές μέτρησης όγκου.

Οι βιοδείκτες αναγνώριζουν πρώιμη καρδιακή ή νεφρική βλάβη και τη διαδικασία επιδιόρθωσης μακροχρόνιων επιπλοκών, παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες, διαχωρίζουν τους φαινότυπους και βοηθούν σε στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στους καρδιακούς βιοδείκτες υπάγονται: BNP (B-type natriuretic peptide) και NT-proBNP (N-terminal pro-BNP), ST2 (suppressor of tumorigenicity 3), Galectin-3 και υψηλής ευαισθησίας καρδιακές τροπονίνες I και T. Τα εγκεφαλικά νατριουρητικά πεπτιδία (BNP και NT-proBNP) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα σε οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και σε χρόνια νεφρική νόσο, και παρέχουν διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες<sup>8</sup>. Τα επίπεδά τους είναι περισσότερο αυξημένα σε τύπου 1 CRS, συγκριτικά με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χω-

ρίς νεφρική δυσλειτουργία<sup>9</sup>. Η ST2 (suppressor of tumorigenicity 3) είναι μια πρωτεΐνη, που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αριστερής κοιλίας και της αορτής, ως απάντηση σε μηχανική πίεση, και προσφέρει πρόσθετη αξία στα νατριουρητικά πεπτιδία στην πρόγνωση θανάτων και νοσηλειών από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία<sup>10</sup>. Η Galectin-3 ανήκει στην οικογένεια  $\beta$ -galactoside-binding lectin, συντίθεται στα καρδιακά μακροφάγα και τα αυξημένα επίπεδά της έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακή-ολική θνητότητα, νοσηλείες και νεφρική δυσλειτουργία σε καρδιακή ανεπάρκεια (προγνωστική αξία)<sup>11</sup>. Τέλος, οι υψηλής ευαισθησίας καρδιακές τροπονίνες I και T έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην οξεία απορρόμηση καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ και η επίμονη αύξηση των επιπέδων τους σε μείωση του eGFR συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα<sup>12</sup>.

Η ηχοκαρδιογραφία<sup>13</sup> και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς<sup>14</sup> είναι οι μη επεμβατικοί τρόποι απεικόνισης, που επιβεβαιώνουν τη φλεβική συμφόρηση και τη μειωμένη καρδιακή παροχή, που εμπλέκονται στην παθογένεση του CRS, ενώ επιπλέον αμφοτέροι έχουν τη δυνατότητα διάκρισης υποκλινικής καρδιακής κοιλιακής δυσλειτουργίας σε ουραιμική μυοκαρδιοπάθεια (τύπου 4 CRS).

Σχετικά με την επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση, υπομελέτη της ESCAPE έδειξε ότι ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός δεν μείωσε την επίπτωση της επιδείνωσης της νεφρικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ούτε επέδρασε στη νεφρική λειτουργία μετά την έξοδο, συγκριτικά με μόνη την κλινική εκτίμηση σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (AHF)<sup>15</sup>.

Στις συμπληρωματικές τεχνικές μέτρησης όγκου ανήκουν η ανάλυση ανύσματος βιοαντίστασης (Bioimpedance Vector Analysis-BIVA), η μέτρηση IAP (intra-abdominal pressure), οι συσκευές παρακολούθησης σχετικού όγκου αίματος και οι εμφυτεύσιμες συσκευές αιμοδυναμικής μέτρησης. Οι παραπάνω τεχνικές βοηθούν στην εκτίμηση της κατάστασης όγκου και τη διάγνωση της υπερφόρτισης υγρών, που αντιπροσωπεύει βασικό στόχο της θεραπείας για τη βελτιστοποίηση του φαύλου κύκλου του CRS.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΤΟ ΟΞΥ CRS

### Αγωγή αποσυμφόρησης: Διουρητικά αγκύλης, υπερδιήθηση

Στις θεραπευτικές στρατηγικές στο τύπο 1 CRS χρειάζεται πρωτίστως αποσυμφόρηση της κυκλοφορίας με τη χρήση διουρητικών της αγκύλης και σε πολύ μικρότερο βαθμό με υπερδιήθηση. Τα διουρητικά της αγκύλης προσφέρουν άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα, αλλά δεν έχουν βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη ωφέλεια στη θνητότητα ή στις επανανοσηλείες. Αναστέλουν τον  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$  συµμεταφορέα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, και έτσι προκαλούν νατριούρηση και απώλεια όγκου σε οιδηματώδεις καταστάσεις. Στη μελέτη DOSE-AHF trial (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure)<sup>16</sup>, σε 308 ασθενείς με AHF, η διαλείπουσα έναντι συνεχούς χορήγησης φουροσεμίδης, όπως και η χαμηλή δόση διουρητικού (in isoδύναμη της κατ' οίκον δόσης per os) έναντι υψηλής δόσης διουρητικού (2,5 φορές in την κατ' οίκον δόσης per os) δεν οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική διαφορά σε συμπτώματα ή αλλαγές της κρεατινίνης στις 72 ώρες (επίπτωση τύπου 1 CRS) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαφορές σε θνητότητα, νοσηλείες και επισκέψεις στα επείγοντα ιατρεία στις 60 ημέρες. Στη μελέτη DIUR-AHF trial (Loop Diuretic Therapy in Decompensated Heart Failure)<sup>17</sup> συγκρίθηκε η περιοδική έναντι συνεχούς έγχυσης διουρητικού ως προς τα επίπεδα BNP, κρεατινίνης και eGFR στην έξοδο, σε 92 ασθενείς με AHF. Εδώ η συνεχής έγχυση υπολειπόταν, καθώς, παρά τη μεγαλύτερη μείωση του BNP, παρουσίασε μεγαλύτερες διαταραχές σε κρεατινίνη-eGFR, όπως και μεγαλύτερη συχνότητα επανανοσηλειών και θανάτου στους 6 μήνες. Σε 3 μελέτες με CRS τύπου 1 και AKI με αύξηση κρεατινίνης  $>0,3 \text{ mg}$  (Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure)<sup>18</sup> συγκρίθηκε η προοδευτική χορήγηση διουρητικού βάσει αλγορίθμου υπολογισμού απώλειας ούρων 24ώρου, έναντι της κλασικής διουρητικής αγωγής ως προς τις αλλαγές σωματικού βάρους και κρεατινίνης. Το σκέλος της προοδευτικής αγωγής είχε μεγαλύτερη απώλεια βάρους-υγρών και μια ήπια βελτίωση της

κρεατινίνης στις 24 ώρες. Επιπλέον, μια νέα μελέτη (Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury)<sup>19</sup> έδειξε ότι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όταν εμφανίζεται με μικρές έως μέτριες αλλαγές των δεικτών σπειραματικής διήθησης, όπως της κρεατινίνης, στα πλαίσια επιθετικής διούρησης σε AHF, δεν συνιστά αληθή οξεία νεφρική σωληναριακή βλάβη, αλλά αντιπροσωπεύει καλοήγη λειτουργική αλλαγή στη διήθηση, που δεν επηρεάζει την πρόγνωση και δεν πρέπει να οδηγεί σε αναστολή της θεραπείας. Συμπερασματικά, από τις προηγούμενες μελέτες φαίνεται, ότι η στρατηγική της χορήγησης υψηλών δόσεων διαλείπουσας χορήγησης φουροσεμίδης είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε AHF. Όσο για τη συνεχή υπερδιήθηση η μελέτη CARRESS-HF<sup>20</sup> προκάλεσε πολλά ερωτηματικά για τη χρησιμότητά της σε CRS τύπου 1. Η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με CRS τύπου 1 και έλεγξε τις αλλαγές σε σωματικό βάρος και κρεατινίνη στις 96 ώρες μετά από in διούρηση ή συνεχή αιμοδιήθηση. Τα αποτελέσματα ήσαν υπέρ του διουρητικού στην επιδείνωση της κρεατινίνης και στα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα.

### Νευροορμονοτροποποιητική-αγγειοδιασταλτική αγωγή: Τολβαπτάνη, νεσιριπίδη

Η αναφορά στις νευρο-ορμονοτροποποιητικές αγωγές σε AHF-CRS τύπου 1 αφορά στην τολβαπτάνη (ανταγωνιστής ADH) και τη νεσιριπίδη (ανασυνδυσμένο νατριουρητικό πεπτιδίδιο). Η αντιδιουρητική ορμόνη ή βαζοπρεσίνη (ADH) απελευθερώνεται στον υποθάλαμο σε καταστάσεις αυξημένης ωσμωτικότητας ορού, μειωμένου καρδιακού δείκτη ή υποογκαιμίας, και η τολβαπτάνη συνιστά εκλεκτικό ανταγωνιστή V2 υποδοχέα της βαζοπρεσίνης (vasopressin V2 receptor blocker), που προκαλεί πολυουρία χωρίς απώλεια Na. Στη μελέτη EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonist in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan)<sup>21</sup> η χορήγηση τολβαπτάνης σε ασθενείς με AHF και LVEF  $<40\%$  δεν οδήγησε σε μείωση της συνολικής ή καρδιαγγειακής θνητότητας στους 24 μήνες, παρά τη μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους. Παρόμοια, στις

μελέτες TACTICS-HF (Targeting Acute Congestion With Tolvaptan in Congestive Heart Failure)<sup>22</sup> και SECRET (Short Term Clinical Effects of Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Challenging Volume Management)<sup>23</sup> η χορήγηση τολβαπτάνης δεν παρουσίασε βραχυπρόθεσμα ευνοϊκά αποτελέσματα. Έτσι, δεν βελτιώθηκε η δύσπνοια στις 24 ώρες και στις 3 ημέρες, αντίστοιχα, παρά τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους και στις δύο μελέτες. Αν και οι ασθενείς με AHF έχουν αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια, οι αγγειοδιασταλτικές και νατριουρητικές δράσεις της ενδογενούς απελευθέρωσης αυτών των ουσιών δεν είναι αρκετές για να υπερκαλύψουν τις αιμοδυναμικές δράσεις των άλλων νευροορμονών. Η νεσιριπίδη είναι ένα ανασυνδυασμένο BNP με ανάλογα των ενδογενών χαρακτηριστικά. Στη μελέτη ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure)<sup>24</sup> χορηγήθηκε iv νεσιριπίδη ή εικονικό φάρμακο για 1 έως 7 ημέρες σε 7.141 ασθενείς με AHF. Ελέγχθηκαν η παρουσία δύσπνοιας στις 6 και 24 ώρες, όπως και νοσηλείες-θάνατοι στις 30 ημέρες. Στα αποτελέσματα υπήρχε μικρή βελτίωση στη δύσπνοια αναμενόμενη μεγαλύτερη, χωρίς αλλαγές σε νοσηλείες και θνητότητα. Επιπλέον δεν καταγράφηκε επιδείνωση στη νεφρική λειτουργία (ορίστηκε ως πτώση του eGFR >25%) στις 30 ημέρες, έναντι placebo. Στη μελέτη ROSE-AHF (low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial)<sup>25</sup> χορηγήθηκε χαμηλή δόση νεσιριπίδης σε 360 ασθενείς με AHF, LVEF ≈33% και eGFR ≈42 ml/min. Δεν υπήρχαν διαφορές στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία, δηλαδή στο συνολικό ποσό των ούρων και στα επίπεδα κυστατίνης C, στις 72 ώρες, αλλά ούτε σε αλλαγές της κρεατινίνης ή θανάτους-νοσηλείες στις 60 ημέρες καθώς και θνητότητα στις 180 ημέρες, που ορίστηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι νευροορμονοτροποποιητικές αγωγές έχουν θέση μόνο σε περιορισμένο αριθμό κλινικών καταστάσεων, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

### Ινóτροπη Θεραπεία: Ντοπαμίνη

Η χρήση ινότροπων φαρμάκων στον τύπο 1 του

CRS, παρά τη θετική επίδραση σε ορισμένα σημεία, περιορίζεται λόγω της μη αποτελεσματικότητάς τους στη μακροχρόνια επιβίωση και την έλλειψη μελετών. Στη μελέτη ROSE-AHF<sup>25</sup>, που αναφέρθηκε προηγουμένως, η έγχυση χαμηλής δόσης ντοπαμίνης για 72 ώρες έναντι placebo είχε ανάλογα αποτελέσματα με τη χορήγηση νεσιριπίδης, δηλαδή καμιά διαφορά σε πρωτογενή και δευτερογενή καταληκτικά σημεία. Επιπλέον δεν υπήρχε καμιά δράση της ντοπαμίνης στον όγκο των ούρων σε διατηρημένα κλάσματα εξώθησης (>40%).

### Θεραπευτικές στρατηγικές στο χρόνιο CRS

Στους χρόνιους τύπους 2 και 4 CRS έχει μελετηθεί πολύ καλά η χρήση αναστολέων του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, οι οποίοι έχουν δείξει καρδιονεφρική προστασία. Εδώ υπάρχουν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ανζύμου της αγγειοτασίνης (ACE inhibitors), οι αναστολείς υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II (ARBs), ο συνδυασμός αναστολέα του άξονα και αγγειοδιασταλτικού (Nephrilysin/renin-angiotensin inhibitors), οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (MRAs) και οι β αναστολείς. Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών μεγαλύτερη σειρά μελετών εμφανίζει η εναλαπρίλη.

### ACE inhibitors/ARBs

Πληθώρα μελετών, με ACE inhibitors, στην καρδιακή ανεπάρκεια έδειξε βελτίωση συμπτωμάτων, μείωση νοσηλείων και θνητότητας. Στη μελέτη CONSENSUS (Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)<sup>26</sup> υπήρξε διπλασιασμός της κρεατινίνης στο 11% όσων πήραν εναλαπρίλη, στους περισσότερους όμως ήταν αναστρέψιμη, χωρίς να παραγνωρίζεται και το γεγονός της υπότασης και των διουρητικών, που ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της αύξησης της κρεατινίνης. Στη μελέτη SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction)<sup>27</sup>, σε 2.569 άτομα με LVEF <35% και κρεατινίνη <2,5 mg/dl, καταγράφηκε 33% πιθανότητα αύξησης της κρεατινίνης μεγαλύτερης από 0,5 mg/dl. Δεν υπήρξαν όμως δεδομένα προόδου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε τελικό στάδιο ή διπλασιασμός της κρεατινίνης, ενώ

διατηρήθηκε η ωφέλεια θνητότητας και σ' αυτόν τον πληθυσμό. Επιπλέον μετανάλυση 5 μελετών<sup>28</sup>, με ACE inhibitors έδειξε, ότι σπάνια ήταν αναγκαία η διακοπή του φαρμάκου, ενώ ασαφή παραμένουν τα δεδομένα για τους αιμοκαθαιρόμενους, επειδή δεν εντάχθηκαν σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Ανάλογα οφέλη με τους ACE inhibitors καταγράφηκαν και για τους ARBs.

Ενδεικτικά αναφέρουμε, ότι στη Val-HeFT η χορήγηση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με eGFR περίπου 60 ml/min οδήγησε σε σημαντική μείωση της συνολικής θνητότητας<sup>29</sup>.

### Neprilysin/renin-angiotensin inhibitors

Μελέτες εστίασαν στην έκβαση με το συνδυασμό Neprilysin/renin-angiotensin inhibitors (sacubitril/valsartan και omapatrilat), δηλαδή του συνδυασμού αναστολέα του άξονα και αναστολέα νεπριλυσίνης που διασπά το BNP, έναντι μόνο αναστολέα του άξονα. Τέτοιες μελέτες ήσαν η IMPRESS (Inhibition of MetalloProtease by Omapatrilat in Randomized Exercise and Symptoms Study of Heart Failure, n=573), η OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events trial, n=5.770) και η PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure, n=8.399). Η σύνθετη έκβαση θανάτου ή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε σε όλες τις μελέτες, στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό<sup>30</sup>.

Ο συνδυασμός, έναντι μόνο ACE inhibitors, συσχετίστηκε περισσότερο με υπόταση, αλλά λιγότερο με νεφρική δυσλειτουργία και υπερκαλιαιμία σε όλες τις μελέτες. Σε υποανάλυση της PARADIGM-HF, ο συνδυασμός οδήγησε σε χαμηλότερο ρυθμό μείωσης του eGFR, συγκριτικά με την εναλαπρίλη, ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, παρά την ήπια αύξηση της πρωτεϊνουρίας<sup>31</sup>. Στην PARAMOUNT μελέτη (Prospective Comparison of ARNI Versus ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction)<sup>32</sup>, η χορήγηση LCZ696 μείωσε NT-proBNP, αρτηριακή πίεση και μέγεθος κόλπου σε μεγαλύτερη έκταση, ενώ διατήρησε eGFR σε μεγαλύτερο βαθμό (πτώση GFR σε 36 εβδομάδες 1,6 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> στην ομάδα

LCZ696 έναντι 5,2 ml/min per 1,7 m<sup>2</sup> στην ομάδα της βαλσαρτάνης, p=0.007).

### MRAs

Σχετικά με τους Mineralcorticoid Receptor Antagonists (MRAs), η μείωση της θνητότητας και των καρδιαγγειακών συμβάντων σε HFrEF αποδείχθηκε στη μελέτη RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>33</sup> και στη μελέτη EPHEUS (Eplerenone in Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival)<sup>34</sup>. Επιπρόσθετα, στη μελέτη EMFASIS-HF trial (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)<sup>35</sup>, 33% των ασθενών είχαν eGFR <60 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. Και σ' αυτούς τους ασθενείς διατηρήθηκε η ευνοϊκή δράση του φαρμάκου στο σύνθετο καταληκτικό σημείο των επανανοσηλειών ή του καρδιαγγειακού θανάτου.

Δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των MRAs στην καρδιακή ανεπάρκεια με προχωρημένη CKD (στάδια 4 και 5) είναι περιορισμένα.

### β-αναστολείς

Οι β-αναστολείς έχουν εκτιμηθεί σε πολυάριθμες τυχαίοποιημένες μελέτες, όπου έδειξαν να βελτιώνουν τη λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA και το κλάσμα εξώθησης, να ανακουφίζουν από τα συμπτώματα, να μειώνουν τις νοσηλείες και να παρατείνουν την επιβίωση. Η MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Controlled Randomized Intervention Trial in Chronic HF)<sup>36</sup> τυχαίοποίησε 3.991 ασθενείς με NYHA II-IV καρδιακή ανεπάρκεια και EF<40% σε μετοπρολόλη, έναντι placebo. Δευτερογενής, ανάλυση, που εστίασε στις δράσεις της μετοπρολόλης σε διαφορετικά επίπεδα GFR (>60, 45-60, <45 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>), έδειξε σημαντική ωφέλεια σε όλες τις ομάδες. Η ωφέλεια ήταν πιο έκδηλη σε GFR <45 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, με περίπου 60% μείωση σε νοσηλείες και θνητότητα. Στη μελέτη SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure)<sup>37</sup>, το σύνθετο σημείο της συνολικής θνητότητας και των καρδιαγγειακών νοσοκομειακών εισαγωγών ήταν σημαντικά μειωμένο σε 2.112 ασθενείς >70 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια, που τυχαίοποιήθηκαν σε νε-

μπιβολόλη έναντι placebo. Αν και τα οφέλη της νεμπιβολόλης παρατηρήθηκαν σε όλα τα τεταρτημόρια του eGFR, η ωφέλεια στο κατώτερο GFR group (<55 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>) δεν ήταν τόσο έκδηλη όσο στη MERIT-HF. Η CIBIS-II Study (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)<sup>38</sup> τυχαιοποίησε 2.647 ασθενείς με NYHA III-IV και EF <35% σε βισοπρολόλη έναντι placebo. Κρεατινίνη ορού >3.4 mg/Dl ήταν κριτήριο αποκλεισμού. Οι ωφέλιμες δράσεις της σημαντικής μείωσης της συνολικής θνητότητας φάνηκαν σε όλα τα τεταρτημόρια του eGFR. Τελικά, μεταανάλυση 6 RCTs με β-αναστολείς, σε ασθενείς με CKD και καρδιακή ανεπάρκεια, έδειξε ότι οι β-αναστολείς μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο συνολικής θνητότητας και καρδιαγγειακής θνητότητας, συγκριτικά με placebo<sup>39</sup>. Παρ' όλα αυτά, σε υποαναλύσεις των CIBIS-II και SENIORS, οι συχνότητες διακοπής των β-αναστολέων ήταν μεγαλύτερες στις υποομάδες με eGFR <45 και <55 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, αντίστοιχα.

### Εμφυτεύσιμες συσκευές (Απινιδωτές - Συσκευές επανασυγχρονισμού)

Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα για την ωφέλεια των ICDs (Implantable Cardioverter-Defibrillators) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CKD. Μει-

ωμένη επιβίωση έχει καταγραφεί στην πρωτογενή πρόληψη ICDs σε CKD, όπως και συχνότερες επιπλοκές (λοιμώξεις, αιμορραγία, κεντρική φλεβική στένωση, τριγλωχινική ανεπάρκεια).

Σε διάφορες μελέτες (MADIT I, MADIT-II, SCD-HeFT, Cleveland Clinic CKD Registry, μεταανάλυση RCTs by Chen et al), ωφέλεια υπήρξε σε διαφορετικά επίπεδα eGFR, όμως υπάρχει έλλειψη ισχυρών δεδομένων κέρδους επιβίωσης και έτσι η απόφαση για τοποθέτηση ICD πρωτογενούς πρόληψης σε προχωρημένη και τελικού σταδίου CKD εξατομικεύεται και βασίζεται σε συννοσηρότητες, γενική κατάσταση και ποιότητα ζωής, για να προσδιοριστεί η ισορροπία κινδύνου-οφέλους αυτών των συσκευών.

Στη μελέτη MIRACLE study (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)<sup>40</sup> εκτιμήθηκε θεραπεία με Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, NYHA class III-IV και EF <35%. Παρατηρήθηκε βελτίωση σε NYHA class - EF και μείωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας σε eGFR >30 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. Επίσης, καταγράφηκε σημαντική βελτίωση σε eGFR, σε προϋπάρχον eGFR μεταξύ 30 και 59 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> (πιθανά από βελτίωση της αιμάτωσης και μείωση της φλεβικής συμφόρησης). ■

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;suppl 4:1-138.
- Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39(suppl 4):10-21.
- Haase M, Muller C, Damman K, Murray PT, Kellum JA, Ronco C, Mc-Cullough PA. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:99-116.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582-588. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080.
- Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguilon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393-4408. doi: 10.1172/JCI46122.
- Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN, Colombo PC. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7:66-74. doi:10.1007/s11897-010-0009-5.
- McCullough PA, Neyou A. Comprehensive review of the relative clinical utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide assays in cardiovascular disease. *Open Heart Fail J*. 2009;3:6-17. doi: 10.2174/1876535100902010006.
- Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Martini S, Del Castillo G,

- Beltrami M, Franci B, Lucani B, Nuti R. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function. *Cardiorenal Med.* 2014;4:257–268. doi: 10.1159/000368375.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
  11. Tang WH, Shrestha K, Shao Z, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol.* 2011;108:385–390. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.056.
  12. Colbert G, Jain N, de Lemos JA, Hedayati SS. Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:515–529. doi: 10.2215/CJN.03600414.
  13. Mavranakos TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1624–1633. doi:10.2215/CJN.04020417.
  14. Graham-Brown MP, March DS, Churchward DR, Stensel DJ, Singh A, Arnold R, Burton JO, McCann GP. Novel cardiac nuclear magnetic resonance method for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2016;90:835–844. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.014.
  15. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1268–1274. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.072.
  16. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797–805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
  17. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS, Gillemann M, Nuti R, McCullough PA, Ronco C. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014;18:R134. doi:10.1186/cc13952.
  18. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, Bart BA, Felker GM, Chen HH, Butler J, Davila-Roman VG, Margulies KB, Hernandez AF, Anstrom KJ, Tang WH. Intensification of medication therapy for cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2016;22:26–32. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.007.
  19. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, Felker GM, Hernandez AF, O'Connor CM, Sabbiseti VS, Bonventre JV, Wilson FP, Coca SG, Testani JM. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation.* 2018;137:2016–2028. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.
  20. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–2304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
  21. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA.* 2007;297:1332–1343. doi: 10.1001/jama.297.12.1332.
  22. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, Patel CB, Echols M, Khouri MG, Tauras JM, Gupta D, Monds P, Roberts R, O'Connor CM. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1399–1406. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.004.
  23. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, Haught WH, Wagoner L, Gupta D, Patten R, Gordon P, Korr K, Fileccia R, Pressler SJ, Gregory D, Wedge P, Dowling D, Romeling M, Konstam JM, Massaro JM, Udelson JE; SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-term effects of tolvaptan in patients with acute heart failure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1409–1419. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
  24. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mindeez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Wilson WH, Tanomsup S,



- Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
25. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Davila-Roman VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533–2543. doi: 10.1001/jama.2013.282190.
  26. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429–1435.
  27. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
  28. Flather MD, Yusuf S, Kyber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyi L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
  29. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, Sanders PW, Allman RM, Arnett DK, Feller MA, Love TE, Aban IB, Levesque R, Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Bakris GL, Rich MW. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med*. 2012;125:399–410. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.013.
  30. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ, Hernandez AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1238–1243. doi: 10.1002/ehfj.603.
  31. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, Prescott MF, Shi VC, Rouleau JL, Swedberg K, Zile MR, Packer M, Desai AS, Solomon SD, McMurray JV. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:489–498. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
  32. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
  33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
  34. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321. doi:10.1056/NEJMoa030207.
  35. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
  36. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarsen A, Johansson P, Kjekshus J, Ohlsson L, Samuelsson O, Waagstein F, Wedel H; MERIT-HF Study Group. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail*. 2009;15:310–318. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.003.
  37. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Böhm M, Coats AJ, Roughton M, Poole-Wilson P, Tavazzi L, Flather M; SENIORS Investigators. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:872–880. doi: 10.1093/eurjhf/hfp104.
  38. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, Lewsey JD, Erdmann E, Zannad F, Remme WJ, Lopez-Sendon JL, Lechat P, Follath F, Høglund C, Mareev V, Sadowski Z, Seabra-Gomes RJ, Dargie HJ. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:607–616. doi: 10.1093/eurjhf/hfq038.
  39. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, Tonkin A, Perkovic V. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1152–1161. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.041.
  40. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC Jr. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*. 2008;14:539–546. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.03.009.