

# Χρήση παιδίων και νέων φαρμάκων της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας

**Ι. Παράσχου\***  
**Ν. Χρυσάκης**  
**A. Sawafta**  
**Μ. Παπαμιχάλης**  
**Γ. Γιαμούζης**  
**Ι. Σκουλαρίγκης**

**A. Μπουραζάνα\***  
**Ι. Λεβέντης**  
**Ν. Ιακωβής**  
**Δ. Οικονόμου**  
**Φ. Τρυποσκιάδης**  
**A. Ξανθόπουλος**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) όπως προσδιορίζεται από τον μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) είναι συχνή συνοσπρότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου κακής καρδιαγγειακής έκβασης και συχνά επηρεάζει την απόφαση για έναρξη, τιτλοποίηση αλλά και διακοπή θεραπειών που αποδεδειγμένα μειώνουν την ολική θνητότητα ή τις νοσηλείες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Λόγω του αποκλεισμού ασθενών με ΧΝΝ σταδίου IV και V (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) από τις περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας, οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια των θεραπειών αυτών είναι περιορισμένες. Εντούτοις, έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου IV. Για τον λόγο αυτό απαιτείται η συνεργασία μεταξύ των καρδιολόγων και των νεφρολόγων προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη σύγχρονη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών αυτών. Συμπερασματικά, μπορεί να γίνει χρήση των φαρμακευτικών θεραπειών της καρδιακής ανεπάρκειας και σε ασθενείς με ΧΝΝ με την απαραίτητη προϋπόθεση της τακτικής παρακολούθησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησεως και των ηλεκτρολυτών προκειμένου να γίνει τιτλοποίηση των φαρμάκων, μείωση της δόσης τους ή ακόμη και διακοπή τους.

**🔑 Λέξεις-κλειδιά:** Καρδιακή ανεπάρκεια, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, χρόνια νεφρική νόσος, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, συμβάματα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν αρκετές

συννοσηρότητες άμεσα συνυφασμένες με την πολυπλοκότητα του συνδρόμου αλλά και λόγω της αυξημένης συνήθως ηλικιακής ομάδας στην οποία ανήκουν<sup>1</sup>. Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες συννοσηρότητες σε

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

\* Συμμετείχαν από κοινού στη συγγραφή του άρθρου

✉ **Αλληλογραφία:** Ανδρέας Ξανθόπουλος, MD, PhD, FESC, FACC, FHFA, FHSA, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας • 1425, 411 10 Λάρισα, Ελλάδα • Τηλ.: +2413 502019 • E-mail: andrewxanth@gmail.com

ασθενείς με ΚΑ καθώς και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενούς καρδιαγγειακής έκβασης<sup>2</sup>.

Η καρδιά και ο νεφρός συνδέονται άμεσα μέσω πολύπλοκων νευρο-ορμονικών και αιμοδυναμικών μηχανισμών, οι οποίοι αποτελούν σημείο στόχευσης των θεραπειών σε ασθενείς με ΚΑ<sup>3</sup>. Ωστόσο, η παρουσία ΧΝΝ είναι ένας από τους βασικούς λόγους αποκλεισμού ασθενών από κλινικές μελέτες ΚΑ καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αποκλεισθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των μελετών ΚΑ<sup>4,5</sup>. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ και τελικού σταδίου ΧΝΝ υποθεραπεύονται λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας στη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα.

Πολλές τεκμηριωμένες θεραπείες για ΚΑ μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία οξέως και χρονίως, γεγονός που καθιστά την απόφαση για έναρξη, τιτλοποίηση ή και διακοπή των θεραπειών αυτών πρόκληση. Παρ' όλα αυτά, κλινικές μελέτες με τις νεότερες κατηγορίες φαρμάκων στις οποίες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, έχουν έρθει στην επιφάνεια. Στην παρούσα σύντομη ανασκόπηση θα παρουσιαστούν τα τελευταία δεδομένα σχετικά με την χρήση των παλαιών αλλά και των νεότερων φαρμάκων ΚΑ όπως χρησιμοποιούνται σε ασθενείς ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής τους λειτουργίας, καθώς και το επίπεδο ασφάλειας κάθε κατηγορίας σύμφωνα με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR).

### **I. Β-αποκλειστές**

Οι β-αποκλειστές αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ασθενών με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης δεδομένου ότι μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα και τη θνητότητα<sup>6</sup>. Λόγω του αποκλεισμού των ασθενών με σοβαρή νεφρική νόσο (eGFR < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) από μελέτες-ορόσημο για ασθενείς με ΚΑ, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τους β-αποκλειστές στους συγκεκριμένους ασθενείς. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη των Cice et al. η καρβεδιλόλη δοκιμάστηκε σε 114 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης για 2 έτη και φάνηκε να ελαττώνει την ολική θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνητότητα αλλά και τις νοσηλείες<sup>7</sup>.

Παρομοίως, από τη μετα-ανάλυση των Kotecha et al. (16.740 μοναδικοί ασθενείς με κλάσμα εξώθη-

σης αριστερής κοιλίας < 50%) φάνηκε ότι η χορήγηση β-αποκλειστών σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, χωρίς να βρεθεί όμως η ίδια συσχέτιση σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙV και V (eGFR < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>8</sup>. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι ο αριθμός των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου ΙV και V που συμπεριλήφθηκαν στην προαναφερόμενη μετα-ανάλυση ήταν σχετικά μικρός (373 ασθενείς)<sup>8</sup>. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη της Swedish Heart Failure Registry σε μεγάλο δείγμα ασθενών (N=7.298) η χορήγηση β-αποκλειστών σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και οποιουδήποτε σταδίου ΧΝΝ χωρίς όμως να παρατηρηθεί η ίδια αποτελεσματικότητα στην ομάδα ασθενών με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης<sup>9</sup>.

Συνοψίζοντας, υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, πτωχά όμως είναι τα δεδομένα αναφορικά με τους ασθενείς που παρουσιάζουν τελικού σταδίου ΧΝΝ. Παρ' όλα αυτά, οι β-αποκλειστές δεν επηρεάζουν σημαντικά το eGFR και συνεπώς μπορούν να αποτελέσουν ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των συγκεκριμένων ασθενών<sup>10,11</sup>.

### **II. Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (A-MEA) / Αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης (AYA)**

Οι περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες που διενεργήθηκαν με ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συσχετίστηκαν με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης<sup>6</sup>. Όμως, παρομοίως με τους β-αποκλειστές, ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (eGFR < 30) αποκλείστηκαν από τις συγκεκριμένες μελέτες. Η μελέτη SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment trial) που αφορούσε στη χορήγηση εναλαπρίλης σε ασθενείς με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και με ή χωρίς ΧΝΝ κατέδειξε συσχέτιση των A-MEA με την αύξηση της επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών<sup>12</sup>. Από τη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν ασθενείς με κρεατινίνη > 2,5 mg/dL. Δεδομένα υπάρχουν και για τους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ καθώς η μελέτη CONSENSUS (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) έδειξε πως η εναλαπρίλη σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης ανε-

ξάρτητα από τις τιμές της κρεατινίνης (αποκλείστηκαν ασθενείς με κρεατινίνη  $>3,5$  mg/dL)<sup>13,14</sup>. Στη μελέτη SAVE (The Survival And Ventricular Enlargement trial) η τυχαιοποίηση μετεμφραγματικών ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ( $\leq 40\%$ ) στην ομάδα της καπτοπρίλης οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έναντι του εικονικού φαρμάκου) ανεξαρτήτως της αρχικής νεφρικής λειτουργίας<sup>15</sup>. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι και στη μελέτη αυτή ασθενείς με κρεατινίνη  $> 2,5$  mg/dL αποκλείστηκαν.

Λόγω της αγγειοδιαστολής που προκαλούν οι A-MEA στο απαγωγό αρτηριόλιο, μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν αρχικά μια μείωση του eGFR έως και 5-10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, αποτέλεσμα της αιμοδυναμικής δράσης των φαρμάκων αυτών στο σπειράμα<sup>11</sup>.

Τα δεδομένα για τους ΑΥΑ είναι σχετικά πενιχρά για την κατηγορία των ασθενών με eGFR  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Σε δευτερογενείς αναλύσεις των μελετών της κανδεσαρτάνης σε ασθενείς με ΚΑ (CHARM-Alternative, CHARM-Added, CHARM-Preserved), δεν βρέθηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της ευεργετικής δράσης της κανδεσαρτάνης και των τιμών της κρεατινίνης<sup>16</sup>. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν τιμές κρεατινίνης  $\geq 3$  mg/dL. Παρομοίως με τους A-MEA οι ΑΥΑ προκαλούν αγγειοδιαστολή του απαγωγού αρτηριόλιου και μια αρχική μείωση του eGFR έως 6,4 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>11</sup>.

Σύμφωνα λοιπόν με τις υπάρχουσες συστάσεις, οι A-MEA/ΑΥΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης και ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, ενώ η ένδειξη είναι λιγότερο ισχυρή σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙV-V λόγω των πτωχών βιβλιογραφικών δεδομένων αλλά και των αντιφατικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από αναδρομικές μελέτες και μετα-αναλύσεις σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς<sup>17,18</sup>. Όσον αφορά την ελάττωση ή και τη διακοπή των φαρμάκων, μια αύξηση της κρεατινίνης έως 50% ή μέγιστη τιμή κρεατινίνης  $\leq 3$  mg/dL/ελάχιστο eGFR έως 25 mL/min/1,73m<sup>2</sup> θεωρείται αποδεκτή όπως επίσης και τιμές καλίου  $\leq 5$  mmol/L. Αν οι τιμές ξεπερνούν τα παραπάνω όρια θα πρέπει να πραγματοποιείται μείωση της δόσης κατά το ήμισυ και επανέλεγχος σε 1-2 εβδομάδες ενώ για αύξηση τιμών καλίου  $> 5,5$  mmol/L και κρεατινίνης  $> 100\%$  από την αρχική μέτρηση ή μέγιστη τιμή κρεατινίνης  $> 3,5$  mg/dL/ελάχιστο eGFR  $< 20$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> θα πρέπει να πραγματοποιείται διακοπή του φαρμάκου.

### III. Αναστολέας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης – Αναστολέας νεπριλυσίνης (ARNI)

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, ένας αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNI), αποτελεί φάρμακο-ορρόσημο για τους ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης καθώς αποδείχθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ και βελτιώνει τα συμπτώματα στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality of Patients With Chronic Heart Failure – PARADIGM-HF)<sup>19</sup>. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης υπερέχει έναντι της εναλαπρίλης χωρίς να προκαλεί επιπλέον επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και το όφελος διατηρείται ακόμη και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ΙΙΙb<sup>20</sup>. Επιπλέον, έχει και νεφροπροστατευτική δράση καθώς φάνηκε να μειώνει τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ασθενείς που λάμβαναν και ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών (ΑΑ) ενώ παράλληλα ελάττωσε και την ανάγκη χορήγησης διουρητικής θεραπείας<sup>21,22</sup>. Σκόπιμο θα ήταν να τονισθεί πως παρατηρήθηκε μια ήπια αύξηση των τιμών της αλβουμίνης ούρων η οποία μπορεί να αποδοθεί στη δράση του φαρμάκου στα επιθηλιακά κύτταρα του σπειράματος (ποδοκύτταρα)<sup>11</sup>.

Παρόμοια είναι τα δεδομένα και σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καθώς ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ελάττωσε τον ρυθμό ελάττωσης του eGFR σε σχέση με την βαλσαρτάνη και μάλιστα η νεφροπροστατευτική δράση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν ανεξάρτητης της χρήσης των ΑΑ<sup>23,24</sup>.

Συνοψίζοντας, δεδομένα υπάρχουν για τη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έως σταδίου ΙΙΙ, όχι όμως σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια<sup>10</sup>. Απαραίτητο είναι να τονισθεί πως θα πρέπει να παρέλθουν 36 ώρες από την διακοπή A-MEA πριν την έναρξη της και σε ασθενείς με eGFR  $< 60$  mL/min θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη έναρξη με αρχική δόση 24 mg σακουμπιτρίλης και 26 mg βαλσαρτάνης δις ημερησίως, με τιτλοποίηση και παρακολούθηση των τιμών κρεατινίνης και καλίου ανά 2-4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με eGFR 20-30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> και/ή κάλιο 5-5,5 mmol/L συστήνεται η μείωση της δόσης κατά το ήμισυ και επανέλεγχος, ενώ σε ασθενείς με eGFR  $< 20$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> και/ή κάλιο  $> 5,5$  mmol/L πρέπει να γίνει διακοπή του φαρμάκου<sup>11</sup>.

#### IV. Ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών (AA)

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση των ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδών σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης<sup>6</sup>. Οι μελέτες RALES (the Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>25,26</sup>, EPHEsus (the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>27</sup> και EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)<sup>28</sup>, χρησιμοποιώντας την αλδοστερόνη και την επλερενόνη παρουσίασαν μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, μείωση του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία αλλά και μείωση των νοσηλειών σε ασθενείς με ΚΑ έναντι του εικονικού φαρμάκου και ανεξαρτήτως των τιμών κρεατινίνης στην έναρξη των μελετών. Κριτήρια αποκλεισμού στις παραπάνω μελέτες ήταν τα επίπεδα κρεατινίνης >2,5 mg/dL ή eGFR < 30 mL/min με επακόλουθο την μη ύπαρξη επαρκών δεδομένων σε ασθενείς με ΚΑ και σοβαρή ΧΝΝ.

Αν και οι μελέτες που θα αναφερθούν με την φινερενόνη (μη στεροειδικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών) δεν αφορούν πληθυσμό ΚΑ, παρουσιάζουν πολύ μεγάλο ενδιαφέρον καθώς τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να δοκιμαστούν στο μέλλον και σε ασθενείς της κατηγορίας αυτής. Η FIDELITY (The Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis), αποτέλεσε ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν περίπου 13.000 ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II από τις μελέτες FIDELIO-DKD (The Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease) και FIGARO-DKD (Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease) και έδειξε πως η χορήγηση φινερενόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου βελτίωσε τα συμβάματα που σχετίζονται με την ΚΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ανεξαρτήτως του eGFR εισαγωγής και του λόγου αλβουμίνης ούρων – κρεατινίνης (UACR)<sup>29</sup>. Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, μόνο το 2,4% των ασθενών σε τιμές eGFR < 60 mL/min διέκοψε το φάρμακο λόγω υπερκαλιαιμίας<sup>30</sup>. Μια πολύ ενδιαφέρουσα πρόσφατη ανάλυση της FIDELITY έδειξε ότι τα καρδιαγγειακά οφέλη και η ασφάλεια της φινερενόνης σε ασθενείς με στάδιο IV ΧΝΝ ήταν παρόμοια με

του συνολικού πληθυσμού της μελέτης<sup>31</sup>.

Συνοψίζοντας λοιπόν, υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τη χρήση των AA στους ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έως στάδιο IIIb, αλλά λιγότερα είναι τα δεδομένα για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ<sup>10</sup>. Η παθοφυσιολογία της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στη νεφρική λειτουργία δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αναμένεται μια ήπια αύξηση της κρεατινίνης κατά την έναρξή τους και μια περαιτέρω επιδείνωση κατά την τιτλοποίησή τους, η οποία όμως δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάματα. Για ασθενείς με eGFR 20-30 mL/min και τιμές καλίου 5 mmol/L – 5,5 mmol/L συστήνεται η μείωση της δόσολογίας κατά το ήμισυ και τακτική παρακολούθηση, ενώ σε ασθενείς με περαιτέρω ελάττωση του eGFR και τιμές καλίου > 5,5 mmol/L συστήνεται η διακοπή τους.

#### V. SGLT-2 αναστολείς

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) χρησιμοποιήθηκαν αρχικά ως αντιδιαβητικά φάρμακα καθώς προκαλούσαν γλυκοζουρία και μικρή μείωση της γλυκόζης του αίματος. Λόγω της αναστολής του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μεγάλες ποσότητες νατρίου συγκεντρώνονται στην πυκνή κηλίδα με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου και την μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης λειτουργώντας έτσι και νεφροπροστατευτικά (σωληναριακό-σπειραματικό ανταντακλαστικό).

Οι μελέτες των αναστολέων του συμμεταφορέα στην ΚΑ διενεργήθηκαν με σκοπό να εξετασθεί η πιθανή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων, με τα αποτελέσματα να προκαλούν ενθουσιασμό καθώς αποδείχθηκε η σημαντική καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική τους δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Στην EMPEROR-Reduced (Empagliflozin outcome trial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction) η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και των επανανοσηλειών –έναντι του εικονικού φαρμάκου– σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης με κριτήριο αποκλεισμού το eGFR < 20 mL/min<sup>32</sup>. Επιπρόσθετα, η ετήσια μείωση του eGFR ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και οι ασθενείς στην ομάδα της εμπαγλι-

φλοζίνης είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για σοβαρά νεφρικά συμβλήματα. Στη μελέτη EMPEROR-Preserved (EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction) η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου και των νοσηλείων για ΚΑ σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι σακχαρώδους διαβήτη<sup>33</sup>.

Δεδομένα υπάρχουν και για την νταπαγλιφλοζίνη με την DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure), όπου σε ασθενείς με ΚΑ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης κατάφερε να μειώσει τον καρδιαγγειακό θάνατο, τις νοσηλείες καθώς και την επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με ανάγκη χορήγησης ενδοφλέβιας θεραπείας για την αντιμετώπιση απορρόθμισης ΚΑ<sup>34</sup>. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν ασθενείς με eGFR < 30 mL/min. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και στη μελέτη DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure) όπου κριτήριο αποκλεισμού ήταν η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας με όριο το eGFR < 25 mL/min<sup>35</sup>.

Εκτός της καρδιαγγειακής προστασίας που προσφέρουν οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου, δεδομένα υπάρχουν και για την νεφροπροστατευτική τους δράση, καθώς οι μελέτες DAPA-CKD (A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease)<sup>36</sup> και EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin)<sup>37</sup> πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και παρουσίασαν πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά τη μεταβολή του eGFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. Κλείνοντας, υπάρχουν επίσης δεδομένα και για την οξεία ΚΑ καθώς από τη μελέτη EMPULSE (A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure) φάνηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη είναι ασφαλής αλλά και αποτελεσματική ως προς το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θάνατος, αριθμός συμβαμάτων ΚΑ, χρόνος για την εμφάνιση του 1ου συμβάματος ΚΑ, μεταβολή 5 βαθμών ή μεγαλύτερη του ερωτηματολογίου συμπτωματολογίας Kansas στις 90 ημέρες) όταν χορηγείται μετά από την ενδονοσοκομει-

ακή σταθεροποίηση των ασθενών<sup>38,39</sup>. Μάλιστα, το όφελος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν ανεξάρτητο της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης<sup>39</sup>.

Συνοψίζοντας λοιπόν, έχουμε αρκετά δεδομένα για ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ με eGFR από 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και άνω, όχι όμως για ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ.

## VI. Διουρητικά

Τα διουρητικά αποτελούν ένα από τα πιο χρήσιμα όπλα στη φαρέτρα ενός καρδιολόγου για την αντιμετώπιση της συμφόρησης στην οξεία αλλά και την χρόνια ΚΑ<sup>6</sup>. Τα διουρητικά ανακουφίζουν τους ασθενείς από τη δύσπνοια και το οίδημα αλλά μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία και να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ένα μεγάλο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΚΑ είναι η αντίσταση στα διουρητικά<sup>40</sup>. Πολλοί είναι οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αντίσταση, μερικοί από τους οποίους είναι η μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό, τα μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα, η νευροορμονική ενεργοποίηση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η υπόταση<sup>40</sup>.

Κάποιες πρακτικές προσεγγίσεις με σκοπό την υπερκέρωση της αντίστασης θα ήταν η αναπροσαρμογή της δόσης των διουρητικών σε ασθενείς με ΧΝΝ, η προσθήκη επιπλέον διουρητικών (κατά προτίμηση θειαζιδικών), πάντα με προσοχή όσον αφορά τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αλλαγή από φουρασεμίδη σε τορασεμίδη, λόγω της μακράς δράσης της, και η διακοπή των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η πρόσφατη μελέτη ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure With Volume Overload) έδειξε ότι η προσθήκη 500 mg ακεταζολαμίδης (αναστολέας καρβονικής ανυδράσης) την ημέρα στο σχήμα των διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς με οξεία απορρόθμιση ΚΑ οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς αποσυμφόρησης έναντι του εικονικού φαρμάκου<sup>41</sup>. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης (≈11.000 ασθενείς), η χρήση διουρητικών της αγκύλης ελάττωσε τις νοσηλείες και τα επεισόδια υπότασης κατά την αιμοκάθαρση, όχι όμως και τη θνητότητα στο 1ο έτος<sup>42</sup>.

## VII. Συμπληρωματικές θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας

Αρκετές συμπληρωματικές θεραπείες έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΚΑ σε συνδυασμό με την κλασική αγωγή. Η **ιβαμπραδίνη**, ένας αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος If του φλεβόκομβου, χρησιμοποιείται είτε εναλλακτικά σε ασθενείς με ΚΑ που δεν μπορούν να λάβουν β-αποκλειστές, είτε συνδυαστικά με αυτούς λόγω αδυναμίας ικανοποιητικής τιτλοποίησής τους. Στη μελέτη SHIFT (Ivabradine and outcomes in chronic heart failure), σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης η χορήγησή της μείωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου και των επανανοσηλειών έναντι του εικονικού φαρμάκου, με τη δράση της να είναι ανεξάρτητη της τιμής του eGFR εισαγωγής στη μελέτη, με την επιφύλαξη όμως πως ως κριτήριο αποκλεισμού των ασθενών υπήρξε η σοβαρή νεφρική νόσος, χωρίς ωστόσο να οριστεί συγκεκριμένη τιμή eGFR<sup>43</sup>.

Η **διγοξίνη** αποτελεί άλλη μια συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς με ΚΑ καθώς μέσω της μελέτης DIG (The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure) σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης φάνηκε να ελαττώνει τις νοσηλείες έναντι του εικονικού φαρμάκου, όχι όμως και την ολική θνητότητα<sup>44</sup>. Στη συγκεκριμένη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με eGFR < 20 mL/min. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι επιβάλλεται να γίνεται πολύ προσεκτική τιτλοποίηση του φαρμάκου ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η διγοξίνη, μια καρδιακή γλυκοσίδη με πιο σταθερό φαρμακοκινητικό προφίλ, θα εξεταστεί στη μελέτη DIGIT-HF (DIGIToxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure) εάν μπορεί να μειώσει το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή των νοσηλειών για ΚΑ έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης<sup>45</sup>.

Το Omecamtiv Mecarbil είναι ένας ενεργοποιητής της καρδιακής μυοσίνης που χρησιμοποιείται ως θετικό ινóτροπο από του στόματος. Στη μελέτη GALACTIC-HF [Registrational Study With Omecamtiv Mecarbil (AMG 423) to Treat Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction] τυχαιοποιήθηκαν 8.256 ασθενείς με συμπτωματική χρόνια ΚΑ και κλάσμα εξώθησης 35% ή λιγότερο σε Omecamtiv Mecarbil (η δόση του καθοριζόταν με βάση τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου) και στο ει-

κονικό φάρμακο<sup>46</sup>. Η ομάδα του Omecamtiv Mecarbil είχε 8% λιγότερο κίνδυνο για εμφάνιση του σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου ή του 1ου συμβάματος ΚΑ (νοσηλεία ή επείγουσα επίσκεψη για ΚΑ) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (διάμεσος 21,8 μήνες). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με eGFR < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>46</sup>. Αξίζει να τονιστεί ότι ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration – FDA) δεν έχει δώσει έγκριση για τη χορήγηση του φαρμάκου αυτού ζητώντας περισσότερα δεδομένα από νέες μελέτες.

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρουσιάζει και ο αναστολέας γουανιλικής κυκλάσης (**Vericiguat**) ο οποίος μέσω της αγγειοδιαστολής που προκαλεί, ελαττώνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας. Στη μελέτη VICTORIA (the Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) επιτεύχθηκε σε ποσοστό 10% μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου του θανάτου και των επανανοσηλειών σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (NYHA III-IV) και κριτήριο αποκλεισμού το eGFR < 15 mL/min<sup>47</sup>. Οι προαναφερόμενες θεραπείες αποτελούν ένα σημαντικό όπλο στη φαρέτρα ενός καρδιολόγου καθώς με προσεκτική τιτλοποίηση, είτε σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία είτε αυτούσιες, μπορούν να βελτιώσουν την συμπτωματολογία και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ και σημαντικό εμπόδιο στην έναρξη ή και τιτλοποίηση των νευροορμονικών αναστολέων. Προς την κατεύθυνση αυτή η πρόσφατη μελέτη DIAMOND (Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure) έδειξε ότι η θεραπεία με τον δεσμευτή καλίου πατιρομέρη οδήγησε σε 35% σχετική μείωση του κινδύνου στον συνολικό αριθμό των συμβαμάτων υπερκαλιαιμίας ενώ κατά τη φάση της τυχαιοποίησης λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν τον ΑΑ στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι του εικονικού φαρμάκου<sup>48</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΧΝΝ σε ασθενείς με ΚΑ αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός δεδομένων όσον αφορά τις θεραπείες της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου I-IIIb, περιορισμένα δεδομένα όμως

παρουσιάζονται στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Συνολικά μπορεί να γίνει ασφαλής χορήγηση των 4 κατηγοριών (4 BIGS) σε ασθενείς με ΧΝΝ έως σταδίου IIIb ενώ για χαμηλότερα επίπεδα eGFR οι β-αποκλειστές σε συνδυασμό με τους αναστολείς A-MEA και οι συμμεταφορείς γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) αποτελούν επιλογή με την προϋπόθεση της τακτικής παρακολούθησης για περαιτέρω επιδείνωση του eGFR και των ηλεκτρολυτών. Όσον αφορά τη διουρητική θεραπεία απαραίτητη είναι η αύξηση της ποσότητας του διουρητικού και πιθανώς η συγχορήγηση δεύτερης κατηγορίας σε ασθενείς με αντίσταση και ΧΝΝ. Συμπληρωματικές θεραπείες όπως η ιβαμπραδίνη και το vericiguat είτε σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία είτε αυτούσιες βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πτωχά για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων είναι τα δεδομένα σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς.

## SUMMARY

I. Paraschou, A. Bourazana, N. Chrysakis, I. Leventis, A. Sawafta, N. Iakovis, M. Papamichalis, D. Economou, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis, A. Xanthopoulos

**Heart failure medical therapy and renal function**  
*Arterial Hypertension 2023; 32: 179-186.*

Chronic kidney disease (CKD), as it is defined based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR), constitutes a common comorbidity in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It is an independent factor of poor cardiovascular outcome and often affects the decision for initiation, titration or cease of oral treatments proven to reduce mortality or hospitalizations in patients with heart failure. Owing to the exclusion of stage IV or V CKD patients from the majority of heart failure clinical trials, our knowledge concerning the safety as well as the effectiveness of the abovementioned treatments is limited. However, new trials, on varying drug categories have emerged, where patients with stage IV CKD have been also included. Therefore, multidisciplinary teams composed of cardiology and nephrology experts should begin treating this patient group promptly. Overall, heart failure treatments can be used in patients with chronic kidney disease, provided that regular monitoring of eGFR and electrolyte status will be practiced and guide medication dose titration, reduction or even discontinuation.

Key-words: Heart failure, reduced ejection fraction, chronic renal disease, glomerular filtration rate, events

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016, 18(7): 744-58.
2. Szlagor M, Dybiec J, Mlynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2023, 24(3).
3. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016, 12(10): 610-23.
4. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* 2018, 138(9): 929-44.
5. Romero-Gonzalez G, Ravassa S, Gonzalez O, et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia (Engl Ed)* 2020, 40(3): 223-36.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, 42(36): 3599-726.
7. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41(9): 1438-44.
8. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019, 74(23): 2893-904.
9. Fu EL, Uijl A, Dekker FW, Lund LH, Savarese G, Carrero JJ. Association Between beta-Blocker Use and Mortality/Morbidity in Patients With Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail* 2020, 13(11): e007180.
10. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022, 24(4): 603-19.
11. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022, 145(9): 693-712.
12. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 2013, 167(1): 151-6.
13. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snapinn S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990, 66(11): 440D-4D; discussion 44D-5D.
14. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992, 70(4): 479-87.
15. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004, 110(24): 3667-73.
16. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of

- candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362(9386): 759-66.
17. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017, 18(1): 206.
  18. Tang CH, Chen TH, Wang CC, Hong CY, Huang KC, Sue YM. Renin-angiotensin system blockade in heart failure patients on long-term haemodialysis in Taiwan. *Eur J Heart Fail* 2013, 15(10): 1194-202.
  19. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014, 371(11): 993-1004.
  20. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018, 6(6): 489-98.
  21. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019, 21(3): 337-41.
  22. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017, 2(1): 79-85.
  23. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020, 142(13): 1236-45.
  24. Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail* 2021, 9(1): 13-24.
  25. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(20): 2082-9.
  26. 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 Investigators. *N Engl J Med* 1999, 341(10): 709-17.
  27. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003, 348(14): 1309-21.
  28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011, 364(1): 11-21.
  29. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022, 10(11): 860-70.
  30. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023, 103(1): 196-206.
  31. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023.
  32. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020, 383(15): 1413-24.
  33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021, 385(16): 1451-61.
  34. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019, 381(21): 1995-2008.
  35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022, 387(12): 1089-98.
  36. Heerspink HJL, Langkilde AM, Wheeler DC. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply. *N Engl J Med* 2021, 384(4): 389-90.
  37. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023, 388(2): 117-27.
  38. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022, 28(3): 568-74.
  39. Voors AA, Damman K, Teerlink JR, et al. Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* 2022, 24(10): 1844-52.
  40. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017, 377(20): 1964-75.
  41. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022, 387(13): 1185-95.
  42. Sibbel S, Walker AG, Colson C, Tentori F, Brunelli SM, Flythe J. Association of Continuation of Loop Diuretics at Hemodialysis Initiation with Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019, 14(1): 95-102.
  43. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010, 376(9744): 875-85.
  44. Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997, 336(8): 525-33.
  45. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outComes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019, 21(5): 676-84.
  46. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021, 384(2): 105-16.
  47. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020, 382(20): 1883-93.
  48. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022, 43(41): 4362-73.