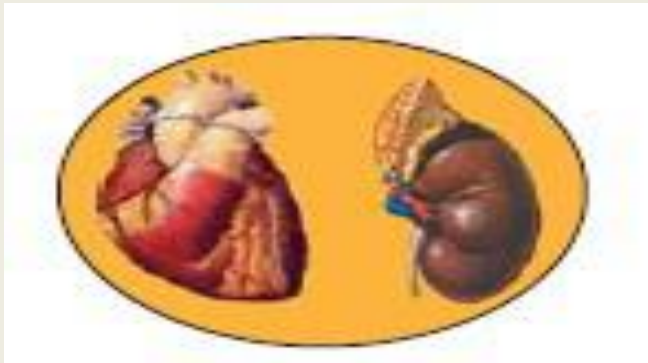




ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

“Καρδιονεφρικό σύνδρομο”

Από την πλευρά του Καρδιολόγου



Ιωάννης Α. Λακουμέντας
Καρδιολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Β' Καρδιολογικό Τμήμα
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25^ο

ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



NOVARTIS



astellas



WinMedica
Serving Health for Life



GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.



Oncology

SANDOZ

A Novartis
Division



Bristol-Myers Squibb

abbvie



Abbott

AMGEN[®]



cardio
Innovation



GENESIS
pharma

Janssen



Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson



Hospital



Boehringer
Ingelheim



SERVIER

Baxter



DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



AENORASIS
Intuition in Healthcare

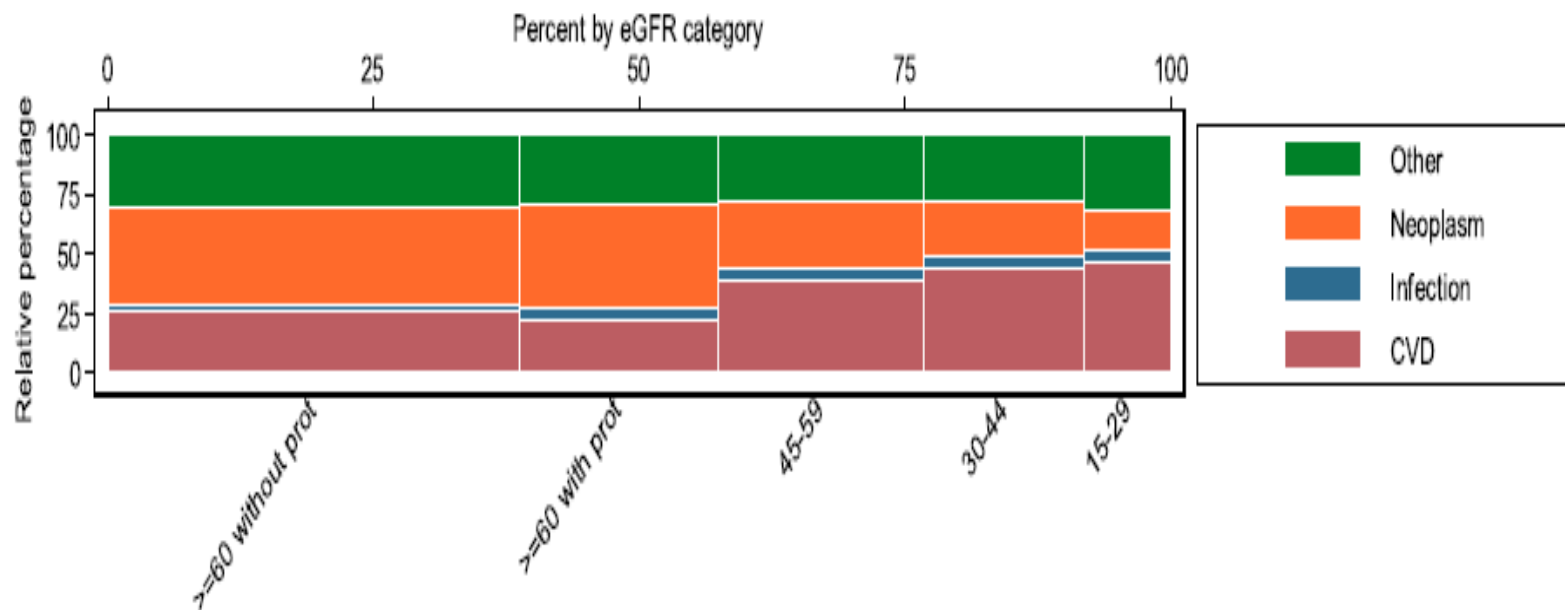
Rontis[®]
Driven by innovation

Specifar
A Teva Company



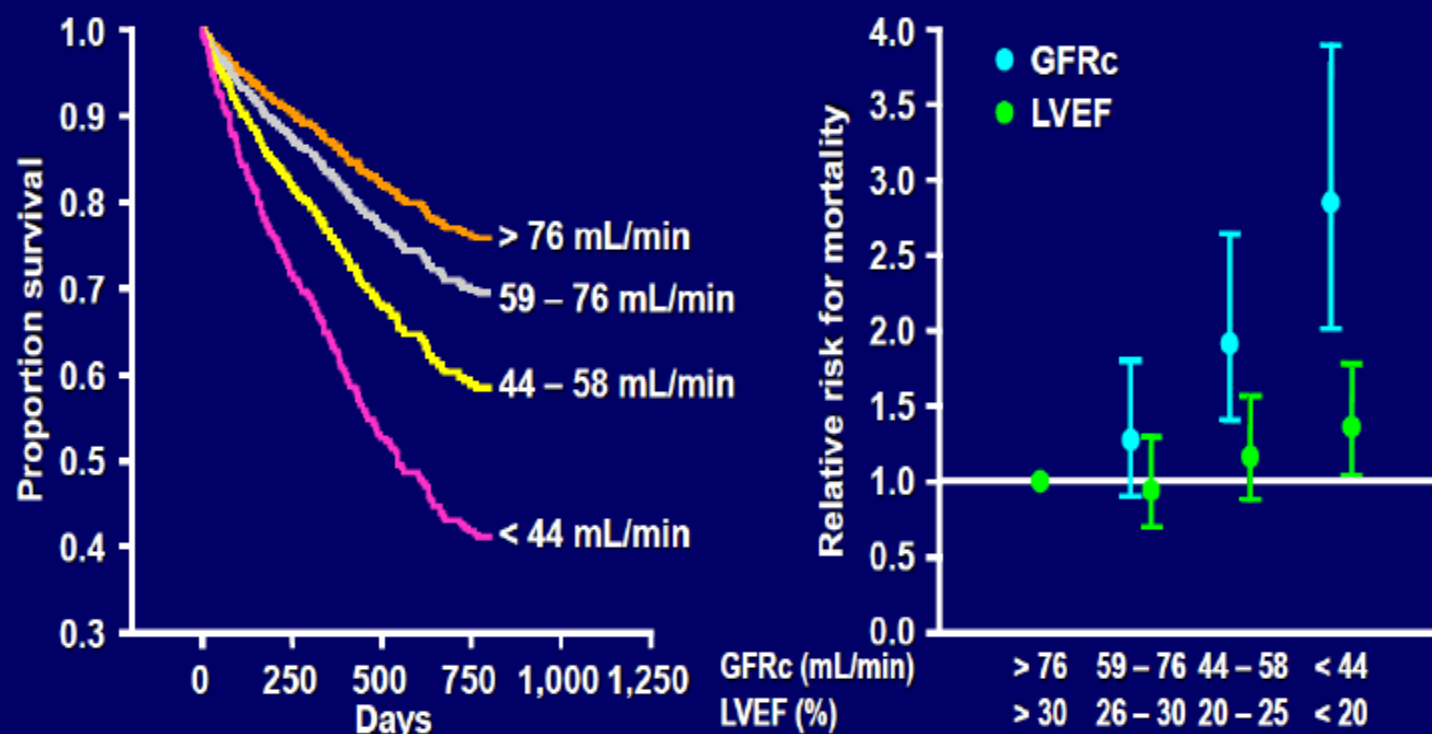
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- 1/3 των ασθενών που εισάγονται για καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια
- Οι παραπάνω ασθενείς έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, συχνότερες εισαγωγές και αυξημένη θνητότητα
- Αλλά και ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια πεθαίνουν κατά ποσοστό 44% από καρδιαγγειακά αίτια



The most common cause of death for those with eGFR, 60 ml/min per 1.73 m² was cardiovascular disease. The unadjusted proportion of patients who died from cardiovascular disease increased as eGFR decreased (20.7%, 36.8%, 41.2%, and 43.7% of patients with eGFR ≥ 60 [with proteinuria], 45–59.9, 30–44.9, and 15–29.9 ml/min per 1.73 m², respectively).

Proportional Relationship of eGFR With Mortality in Cox-Adjusted Survival Analysis: data from PRIME II



Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction.

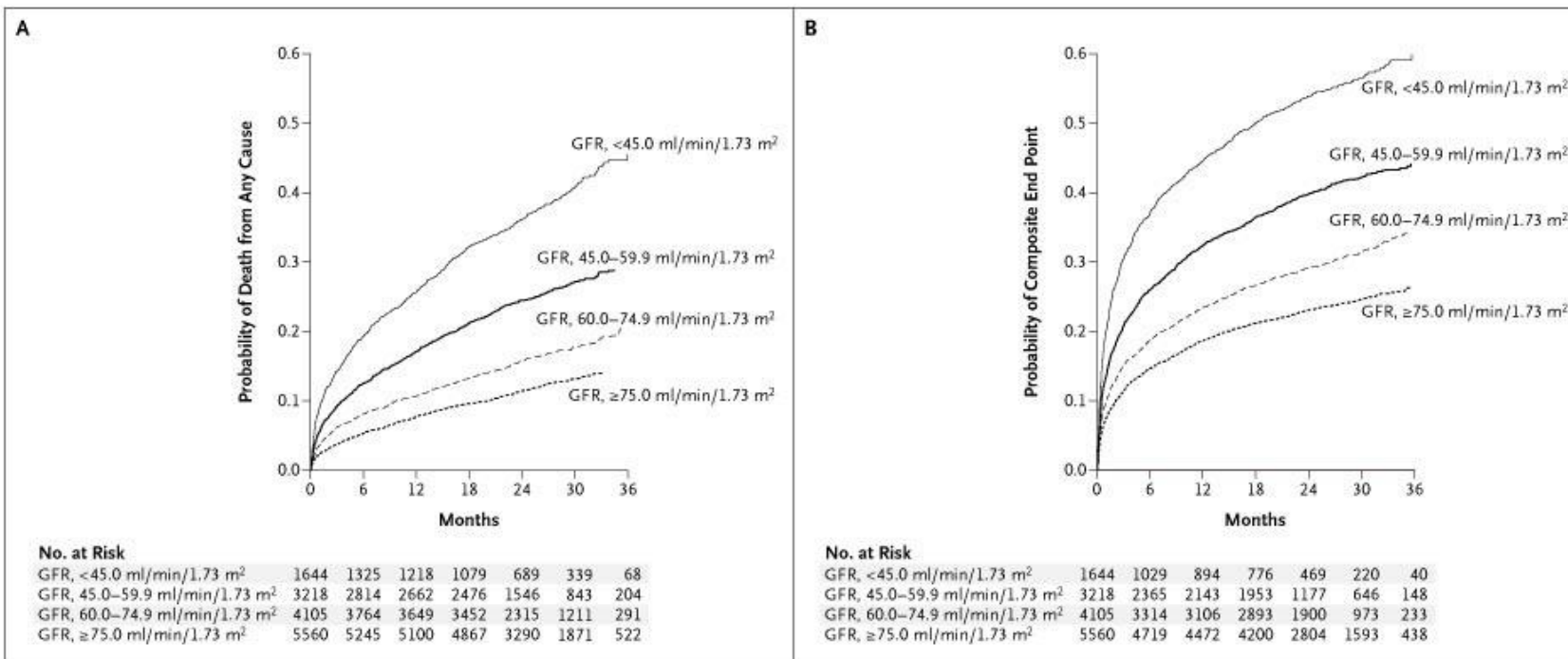
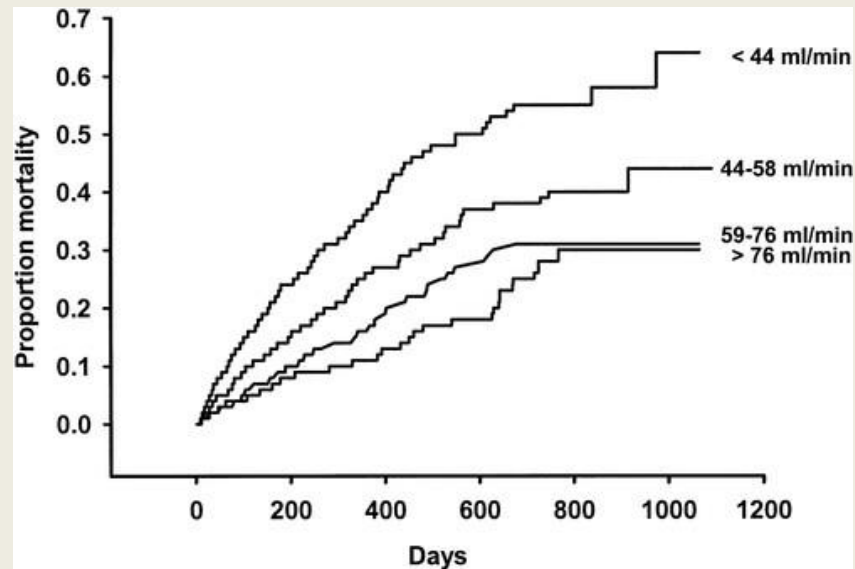
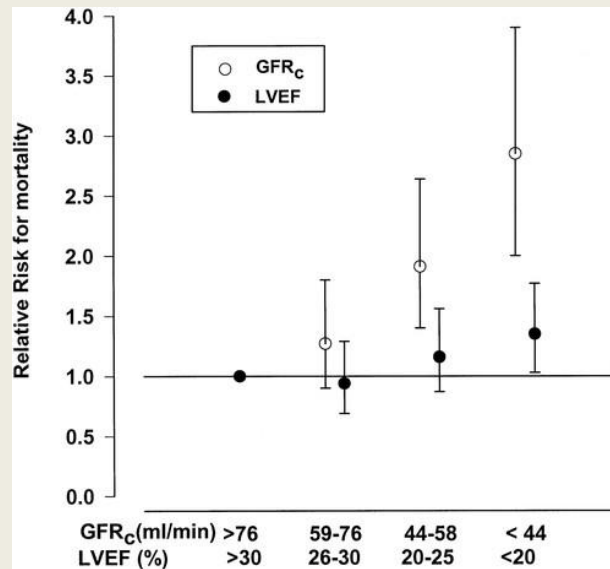


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Rates of Death at Three Years from Any Cause (Panel A) and of the Cardiovascular Composite End Point (Panel B), According to the Estimated GFR at Baseline.

[*N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351\(13\):1285-95.](#)





Καρδιά



Νεφροί

2008: Ταξινόμηση αλληλεπίδρασης
(**καρδιονεφρικό σύνδρομο**) σε 5 τύπους

Σκοπός: Διερεύνηση υποκείμενων παθογενετικών
μηχανισμών για βελτίωση κλινικής διάγνωσης,
πρόληψης και στοχευμένης θεραπείας

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ



Τύπος 1

οξεία καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε οξεία νεφρική βλάβη



Τύπος 2

χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε χρόνια νεφρική βλάβη



Τύπος 3

οξεία νεφρική βλάβη οδηγεί σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια



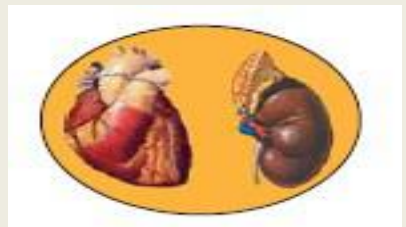
Τύπος 4

χρόνια νεφρική νόσος οδηγεί σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

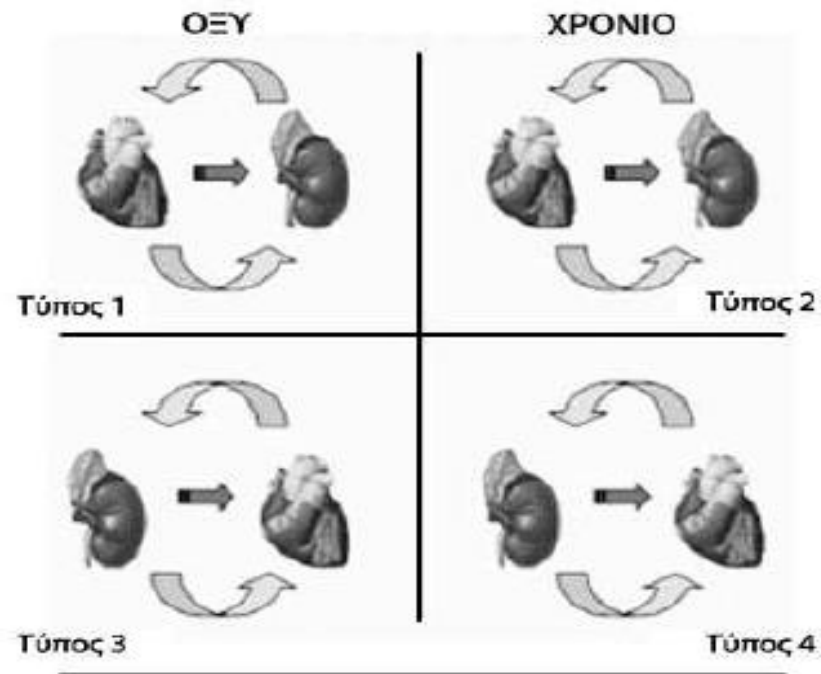


Τύπος 5

συστηματική νόσος οδηγεί σε ταυτόχρονη δυσλειτουργία και των δύο οργάνων (π.χ. σήψη, κίρρωση, αμυλοείδωση κτλ)



ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ



ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ

ΣΔ, ΣΕΛ
σήψη
αμυλοείδωση



Τύπος 5

Εικόνα 1. Τύποι καρδιονεφρικού συνδρόμου.
Συντμήσεις: ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΕΛ: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Classification of CRS Based on the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative

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.

Acute kidney injury (AKI): reflect the entire spectrum of acute renal failure (ARF), recognizing that an acute decline in kidney function is often secondary to an injury that causes functional or structural changes in the kidneys.

ADQI group and representatives from three nephrology societies (ASN, ISN, and NKF) and the European Society of Intensive Care Medicine met in Vicenza, Italy, in September 2004.

AKI (Acute kidney injury) Definition

AKI Network definition of AKI [5] as one of the following:

- An increase in serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 h
- An increase in serum creatinine to ≥ 1.5 times baseline within the previous 7 days
- Urine volume ≤ 0.5 ml/kg/h for > 6 h

KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury

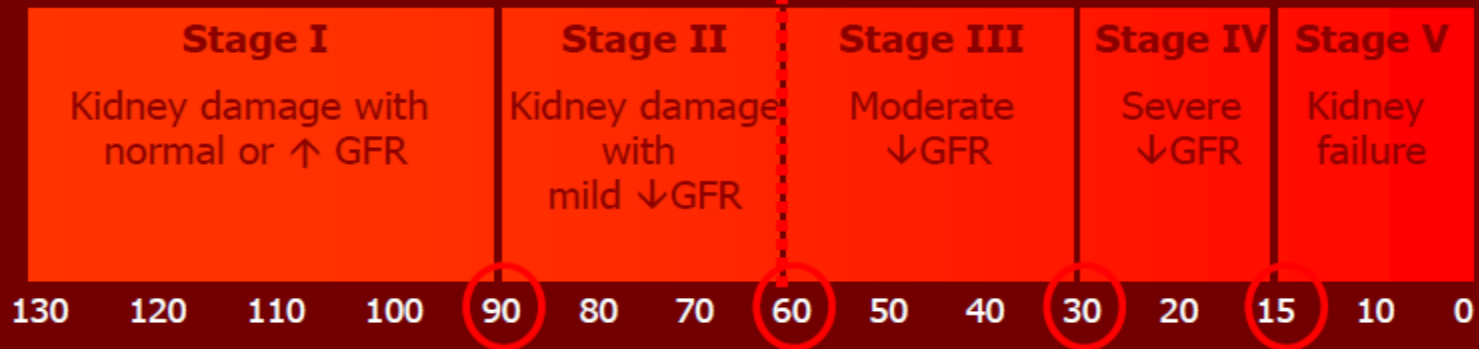
Proposed KDIGO staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline or ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 h
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 h
3	3 times baseline or ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) increase or initiation of RRT or in patients <18 years a decrease in eGFR <35 ml/min/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 h or anuria ≥12 h

60 ml/min

Βλάβη

Νόσος



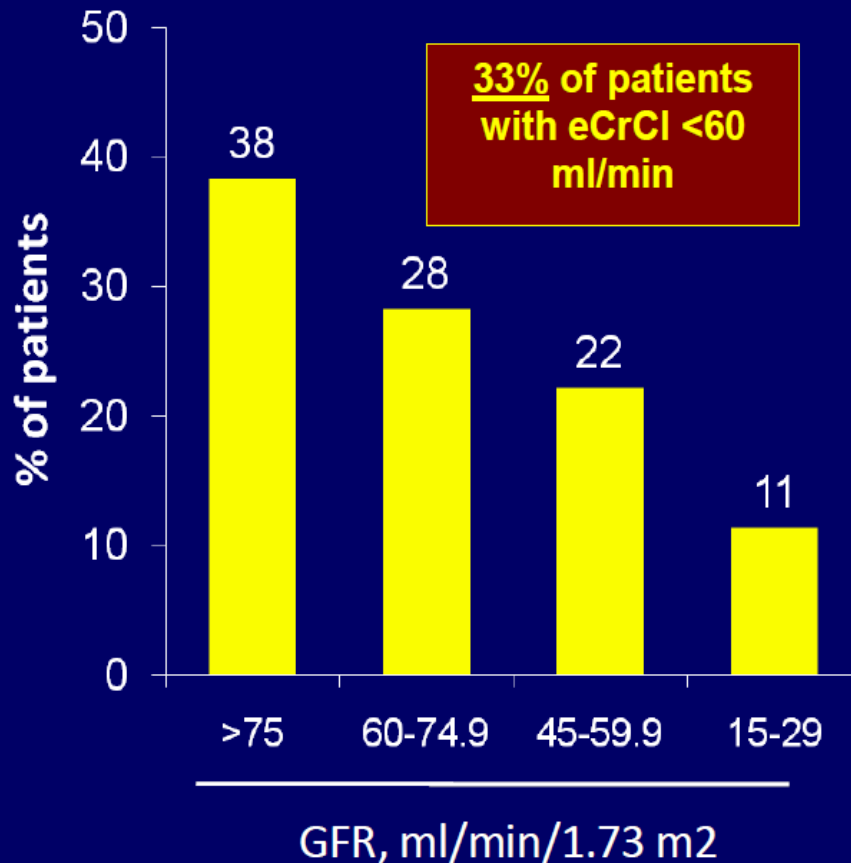
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²)

National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1–S266

CKD (chronic kidney disease): $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ and/or albuminuria

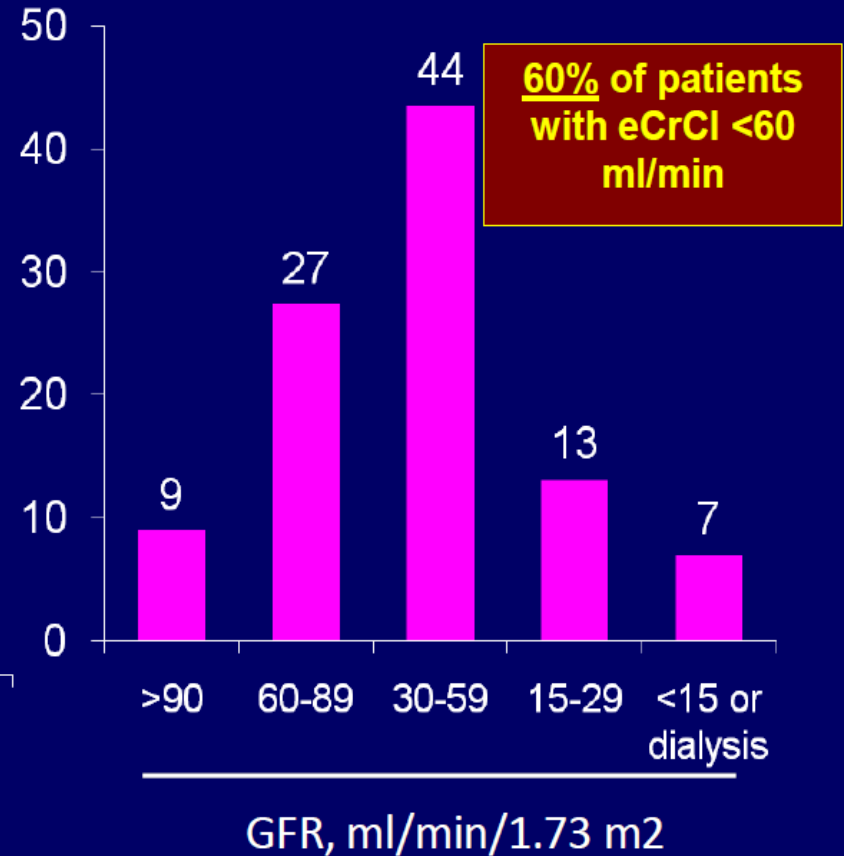
Prevalence of cardio-renal syndrome

Post-infarction
(VALIANT, n=14,527)



Anavekar et al., New J Med 2004; 351:1285

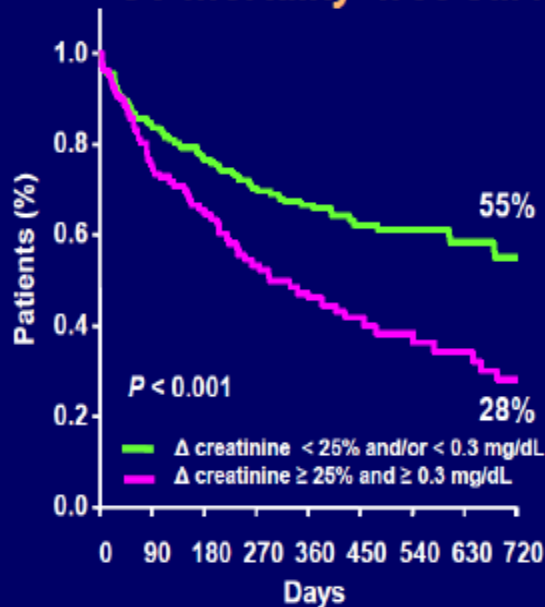
Acute heart failure
(ADHERE, n=118,465)



Heywood et al., J Card Fail 2007; 13:422

Prognostic Significance of Worsening Renal Function in Patients With ADHF

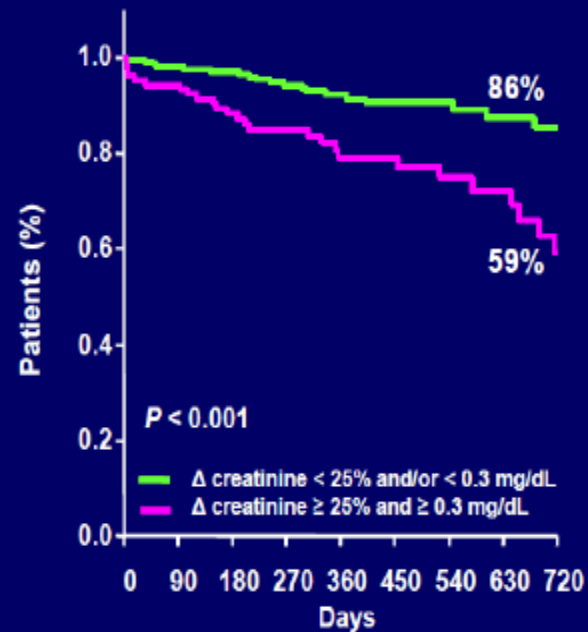
HF hospitalizations and CV-mortality-free survival



Patients at risk
Absolute and percent s-Cr change:

< 0.3 or 25%	211	143	92	55	36
≥ 0.3 & 25%	107	64	36	19	14

CV-mortality-free survival



Patients at risk
Absolute s-Cr change:

< 0.3	184	125	79	46	33
≥ 0.3	134	82	49	27	21

Metra M, ... *Dei Cas Eur J Heart Fail.* 2008;10:188-195.

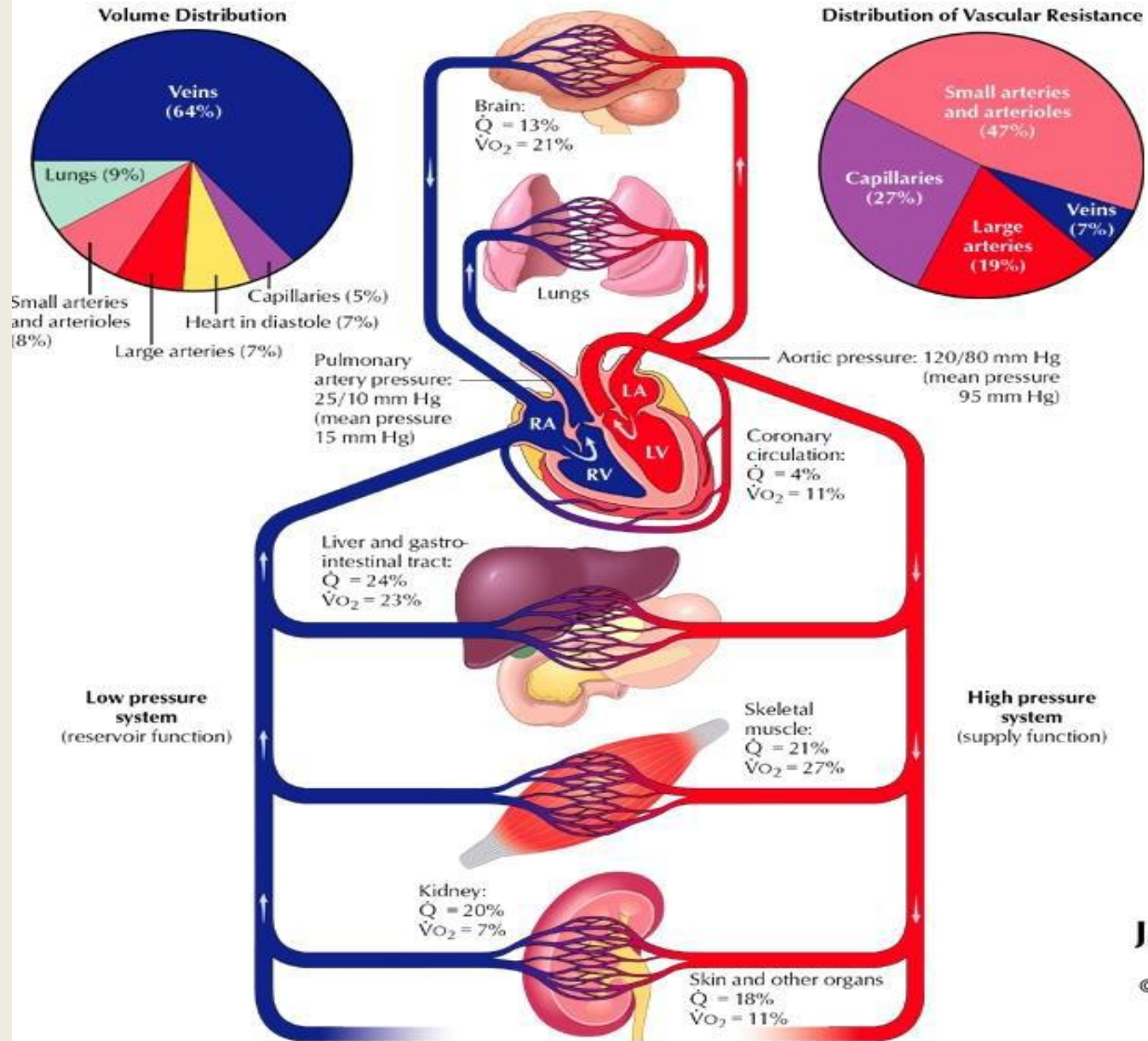
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- Αιμοδυναμικοί παράγοντες
- Μη αιμοδυναμικοί παράγοντες

Αιμοδυναμικοί παράγοντες

- Χαμηλή καρδιακή παροχή
- Αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση
- Αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση

Overview of the Cardiovascular System



- Για να εξασφαλισθούν οι ομοιοστατικές λειτουργίες των νεφρών θα πρέπει η **RBF (Renal Blood Flow)** και η υδροστατική **διηθητική πίεση τριχοειδών σπειράματος** να διατηρούνται σταθερές

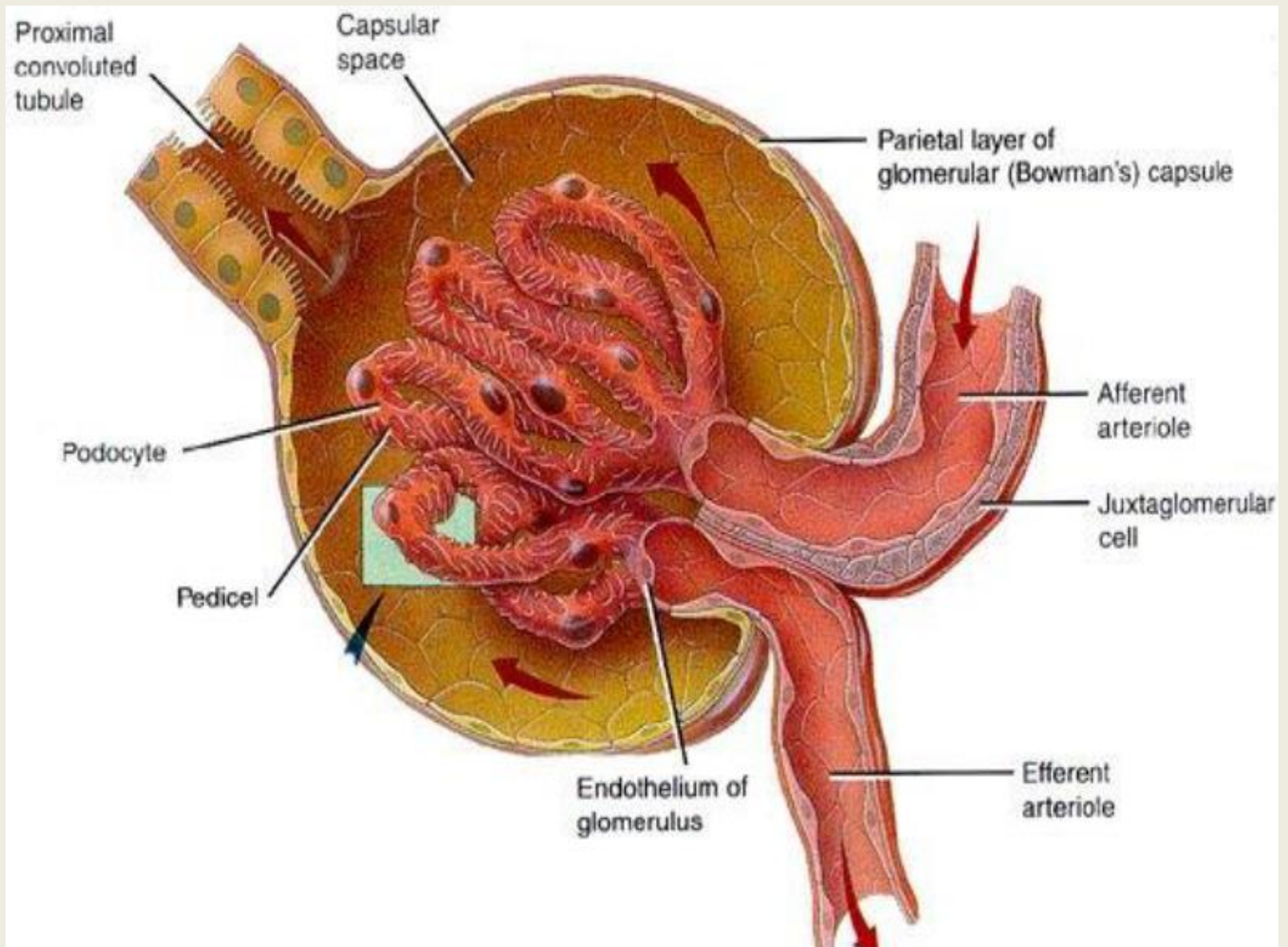
Renal Blood Flow

$$F = \Delta P / R$$

$$RBF = \frac{RAP - RVP}{R_{aff} + R_{eff}}$$

$$RBF \simeq \frac{RAP}{R_{aff} + R_{eff}}$$

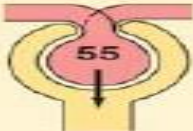
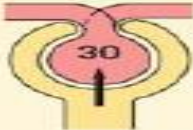
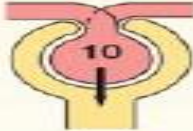
F = flow; ΔP = change in pressure; R = resistance. RBF = renal blood flow;
RAP = renal arterial pressure; RVP = renal venous pressure;
 R_{aff} = afferent arteriolar resistance; R_{eff} = efferent arteriolar resistance



Ο μηχανισμός της διήθησης

Η διήθηση γίνεται **μέσα στο αγγειώδες σπείραμα** και πραγματοποιείται λόγω της υδροστατικής πίεσης μέσα στο αγγειώδες σπείραμα.

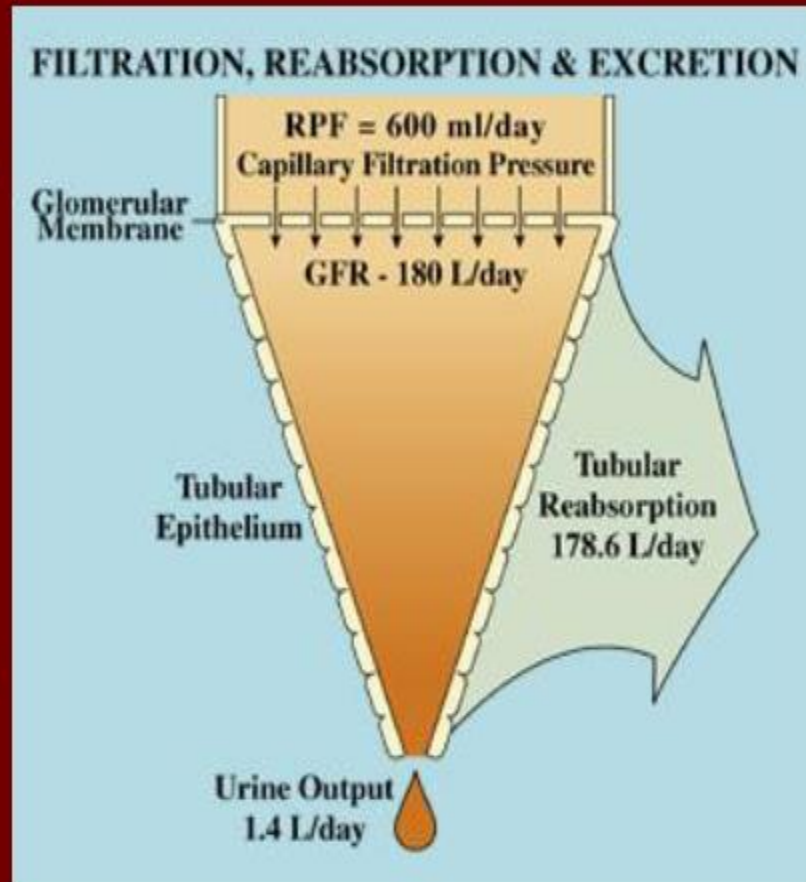
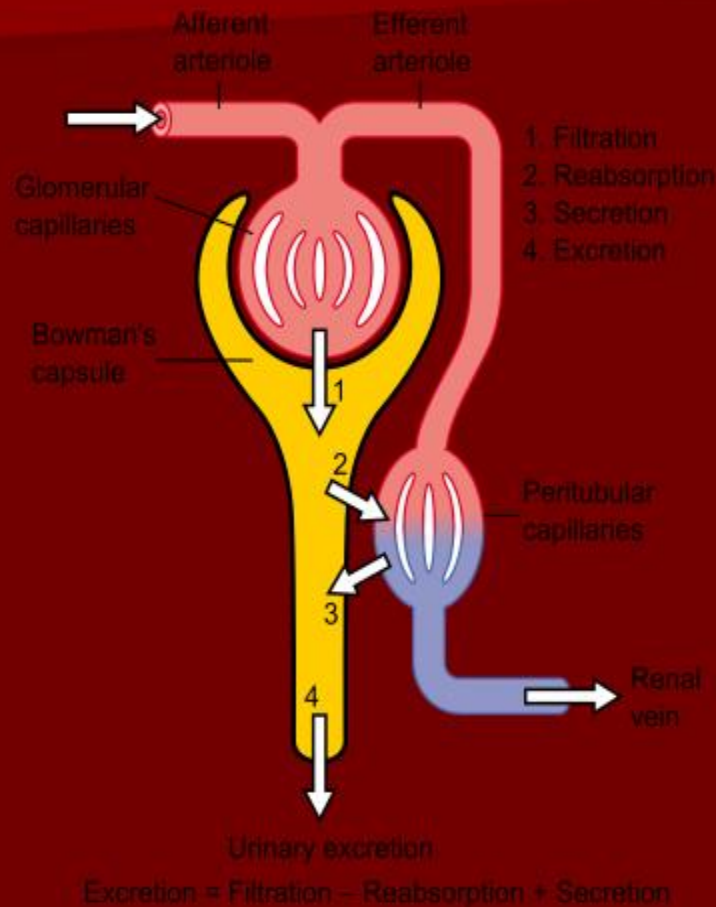
▲ **TABLE 14-1**
Forces Involved in Glomerular Filtration

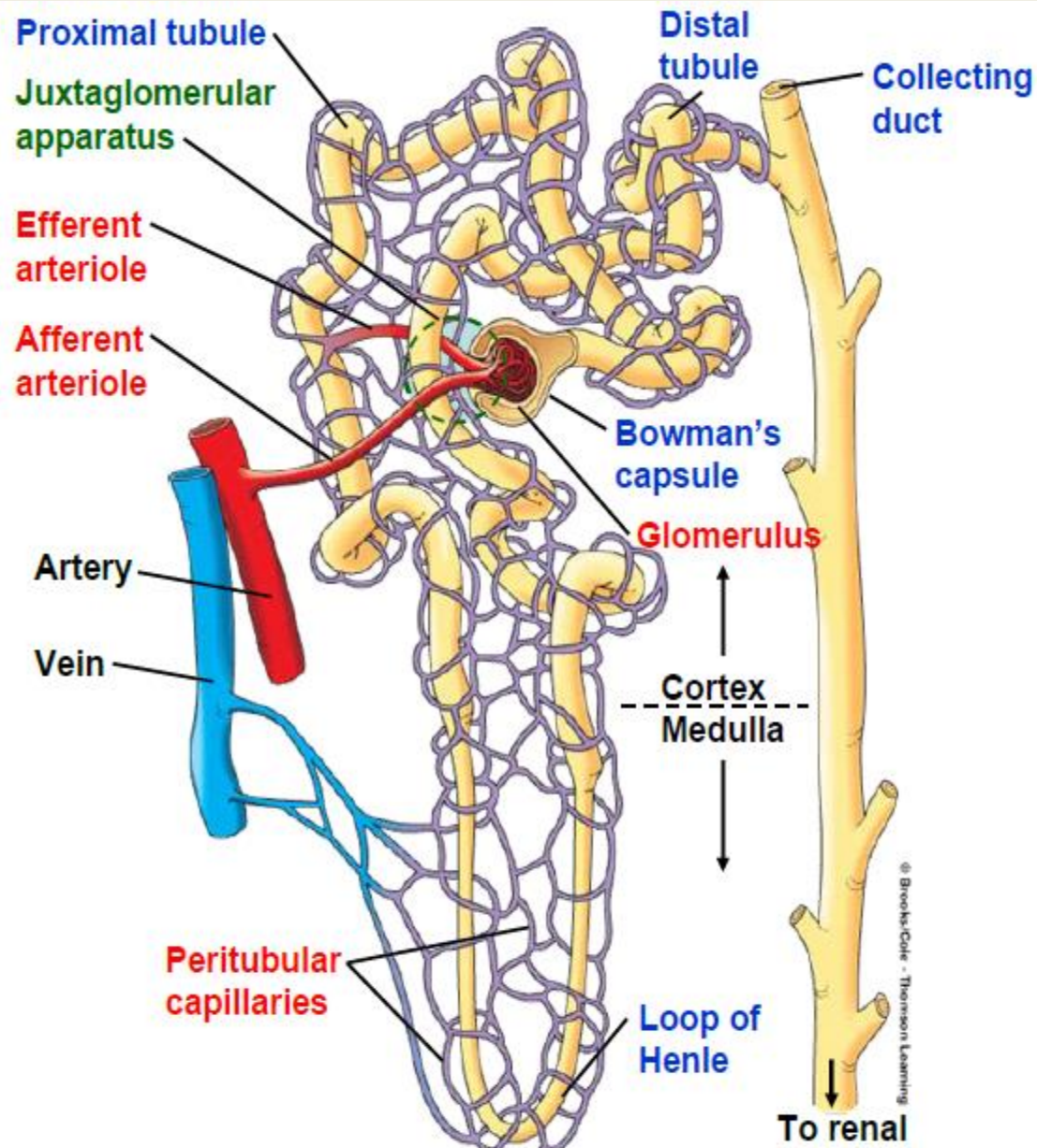
FORCE	EFFECT	MAGNITUDE (mm Hg)
Glomerular Capillary Blood Pressure	Favors filtration	55 
Plasma-Colloid Osmotic Pressure	Opposes filtration	30 
Bowman's Capsule Hydrostatic Pressure	Opposes filtration	15 
Net Filtration Pressure (Difference between Force Favoring Filtration and Forces Opposing Filtration)	Favors filtration	10  $55 - (30 + 15) = 10$

© 2007 Thomson Higher Education

Τελική πίεση διήθησης = $P_{\text{τριχοειδών υδροστατική}} - P_{\text{υδροστατική κάψας του Bowman}} - P_{\text{ωσμωτική πρωτεϊνών πλάσματος}} = 10 \text{ mmHg}$

$$\text{GFR} = 180 \text{ L/HM} = 125 \text{ mL/min}$$





- Υπάρχουν **ενδονεφρικοί αυτορρυθμιστικοί μηχανισμοί** για διατήρηση σταθερής RBF (Renal Blood Flow) και υδροστατικής διηθητικής πίεσης τριχοειδών σπειράματος σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

Renal autoregulation

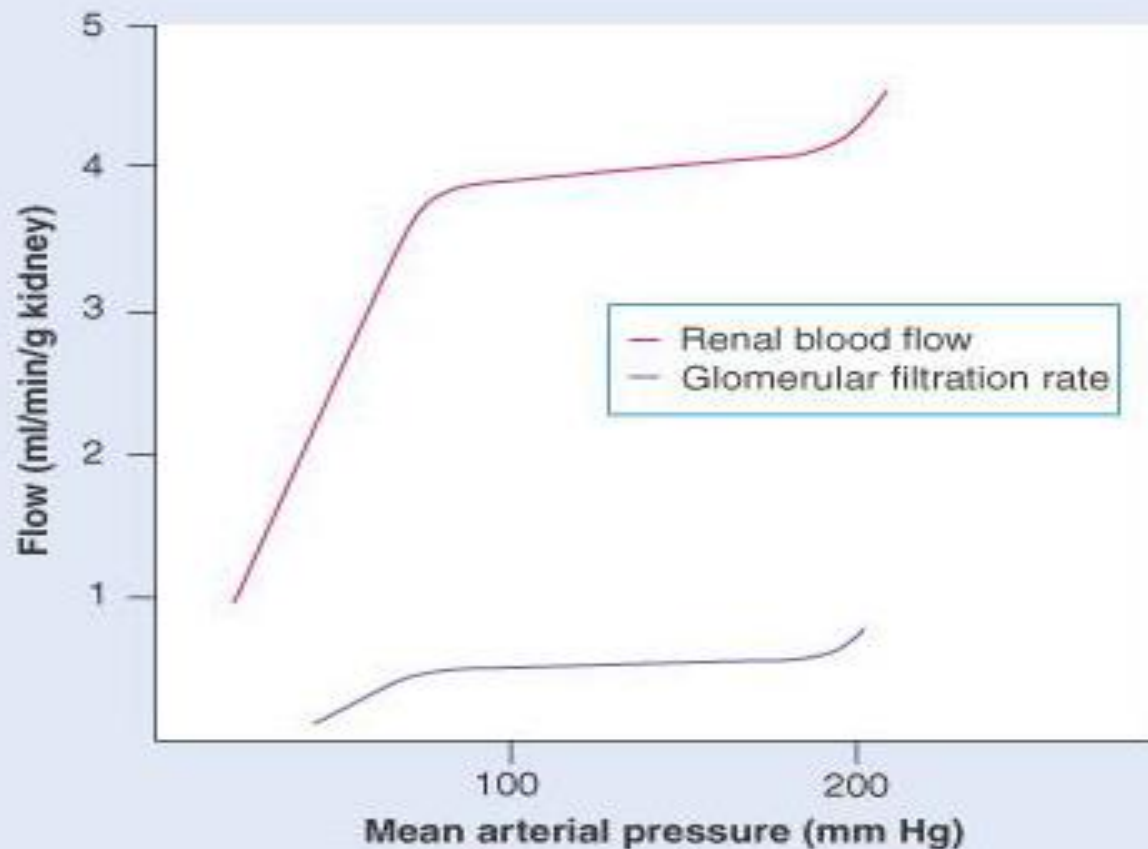
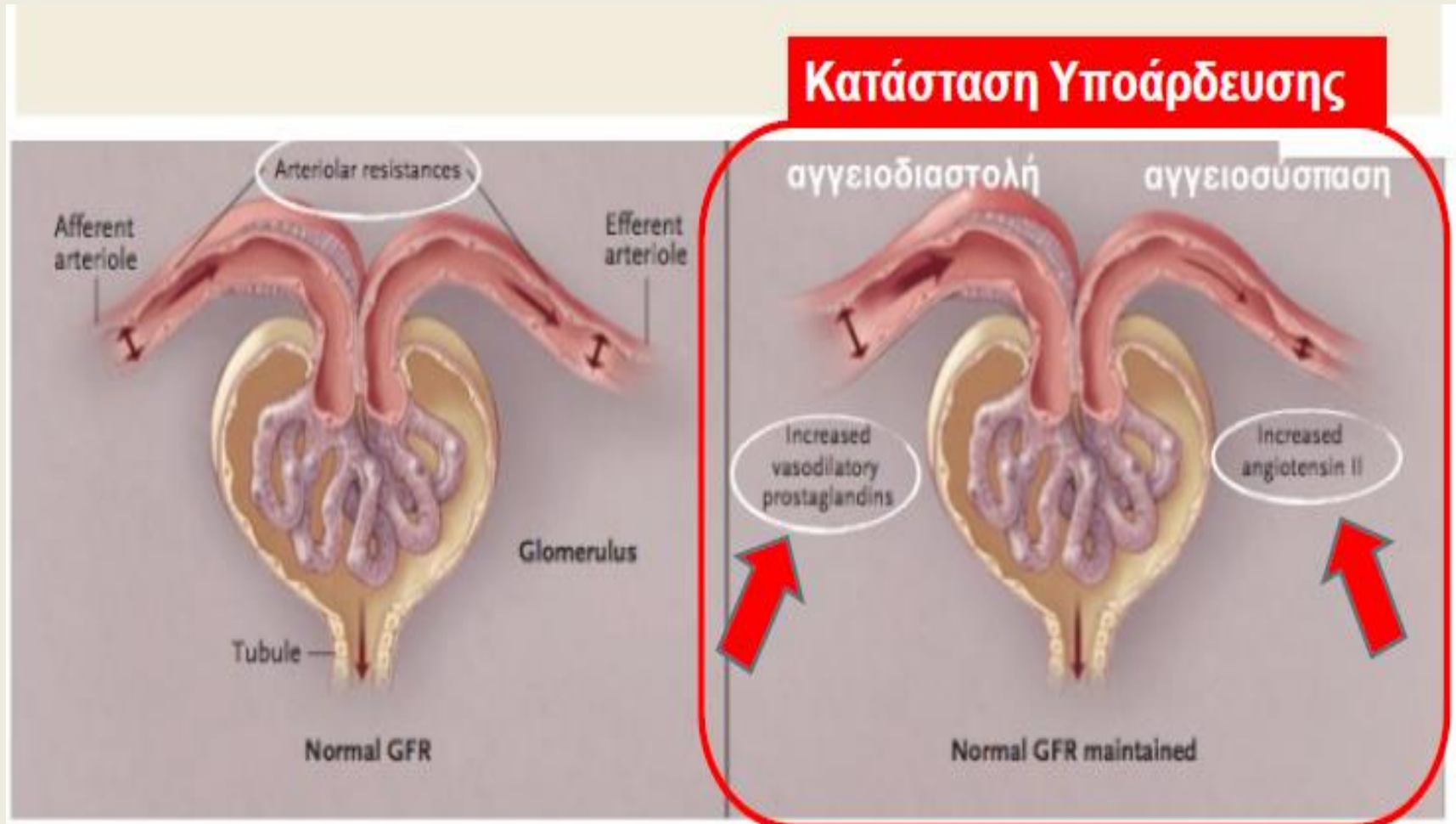
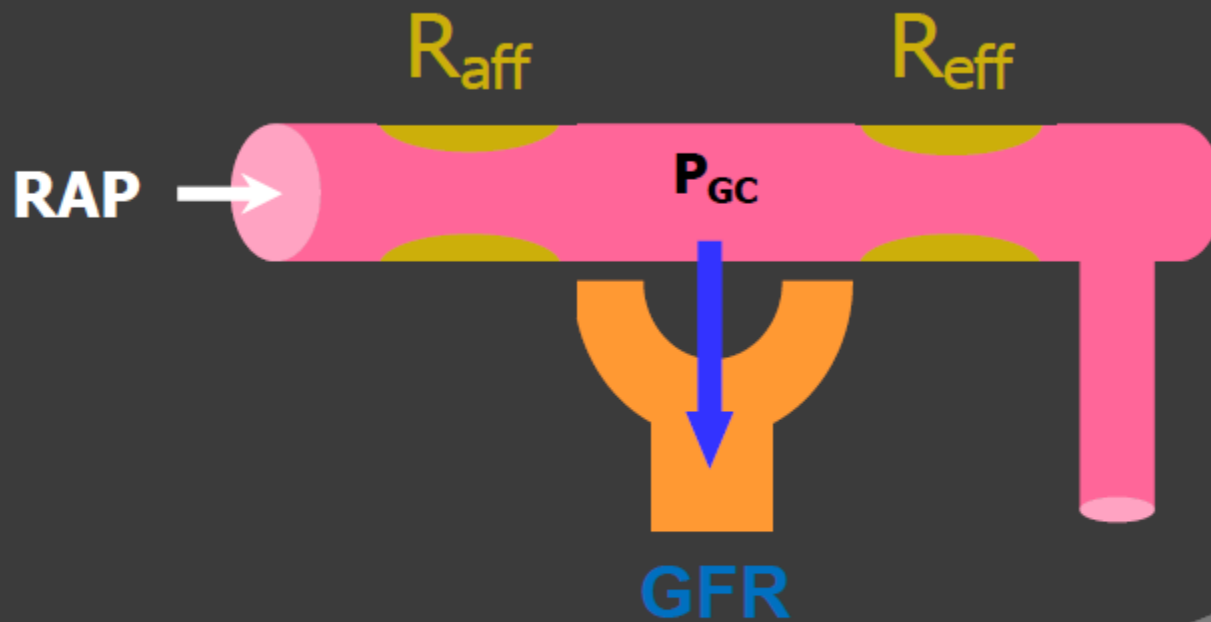


Figure 2.3 Renal autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. If mean arterial blood pressure is in the range of ~80 to 180 mm Hg, fluctuations in blood pressure have only marginal effects on renal blood flow and glomerular filtration rate. This is an intrinsic mechanism and can be modulated or overridden by extrinsic factors.

Αρχικά σε απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας-υπόταση-νεφρική υποάρδευση-μείωση RBF από αυξημένη νεφρική φλεβική πίεση



Αύξηση ρενίνης-σύσπαση απαγωγού αρτηριδίου- αντιρροπιστική αύξηση διήθησης από αύξηση υδροστατικής πίεσης διήθησης- διατήρηση GFR



$$\uparrow R_{eff}/R_{aff} = \uparrow P_{GC} = \uparrow GFR$$

P_{GC} = glomerular capillary hydrostatic pressure

- Σε σοβαρή απορρύθμιση HF και μειωμένη RBF

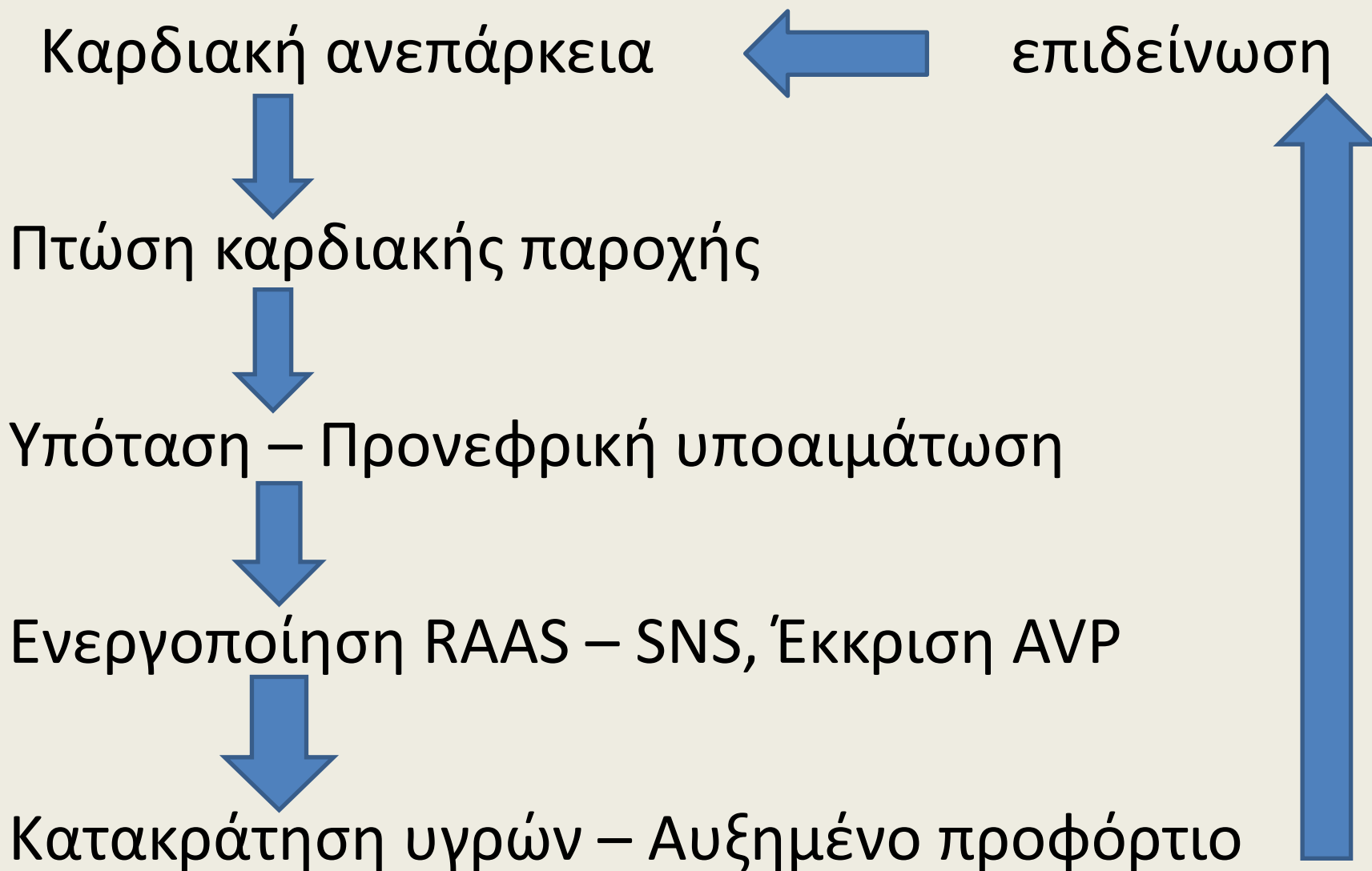


προσπειραματική
αγγειοσύσπαση



Μείωση υδροστατικής πίεσης
διήθησης - μείωση GFR

ΚΑΡΔΙΟΚΕΝΤΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ CRS



Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease

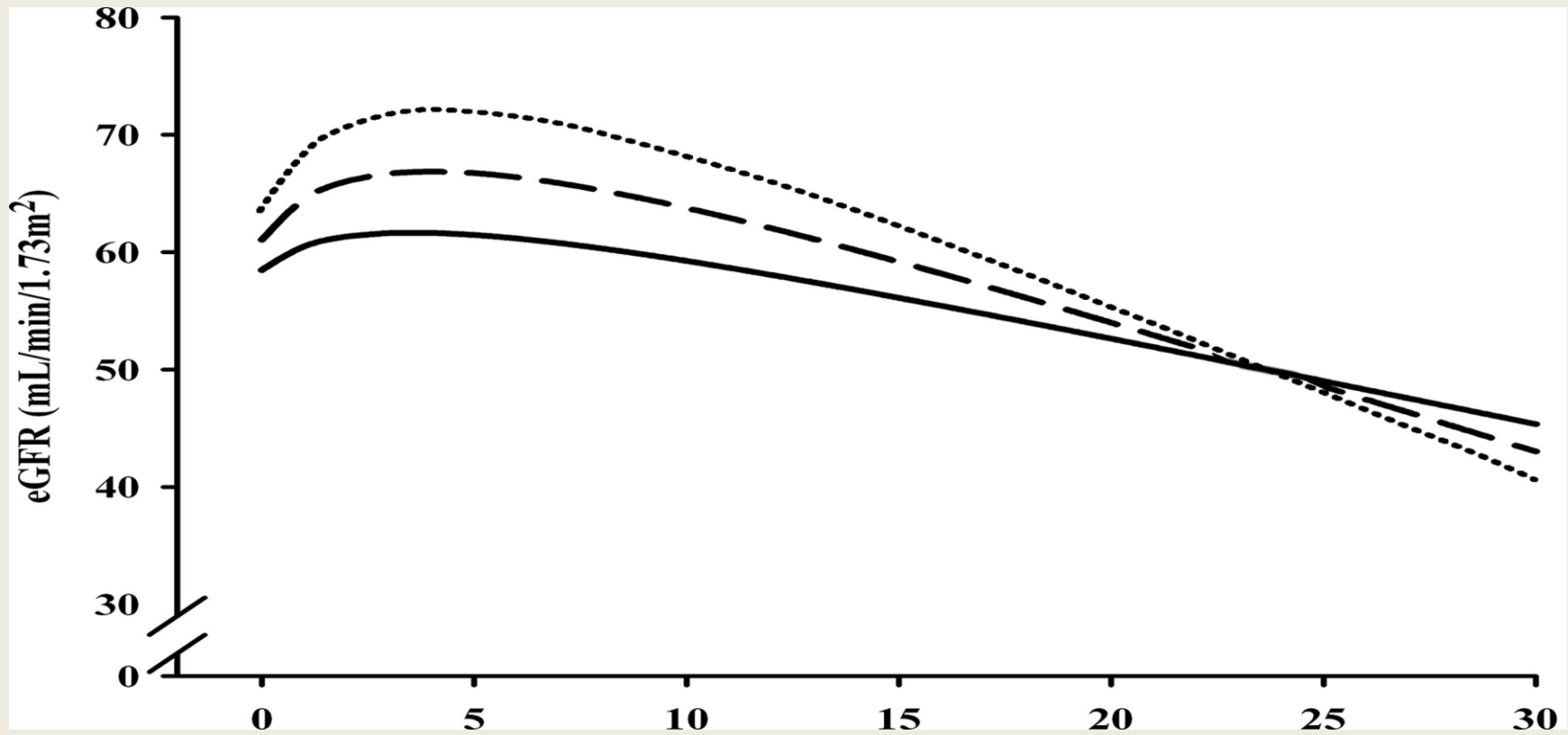


Figure. Curvilinear Relationship Between CVP and eGFR According to Different [Cardiac Index](#) Values

$p = 0.0217$ for interaction between cardiac index and CVP on the relationship with eGFR. **Solid line** = cardiac index <2.5 l/min/m²; **dashed line** = cardiac index 2.5 to 3.2 l/min/m²; **dotted line** = cardiac index >3.2 l/min/m².

Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease

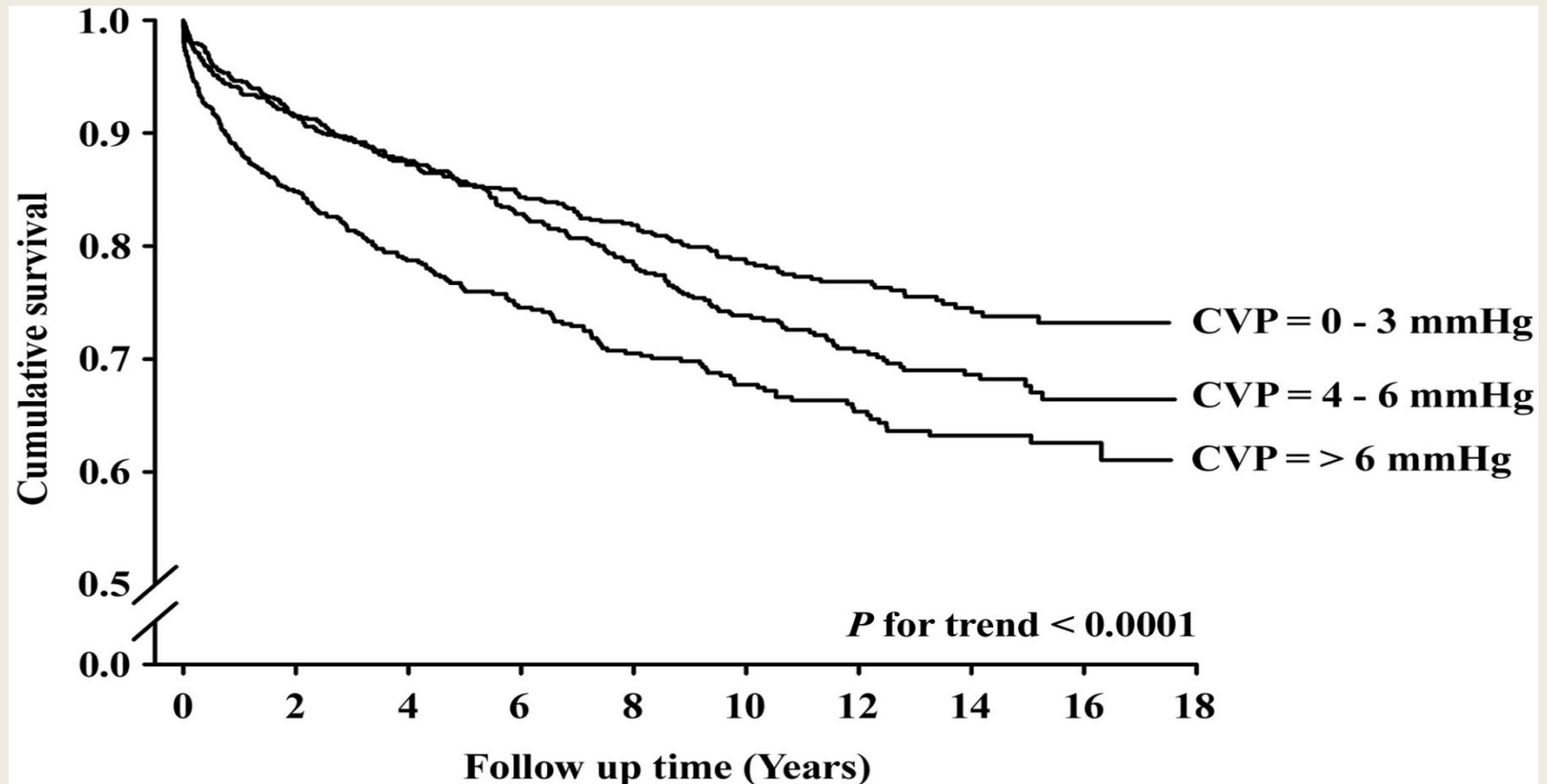


Figure. [Kaplan-Meier Analysis](#) of [Event-Free Survival](#) According to Tertiles of CVP
HR: 1.22 (95% CI: 1.00 to 1.49), $p = 0.0466$ for CVP 4 to 6 mm Hg; HR: 1.65 (95% CI: 1.35 to 2.01), $p < 0.0001$ for CVP >6 mm Hg, both compared with CVP 0 to 3. CI = confidence interval; HR = hazard ratio;.

Μη αιμοδυναμικοί παράγοντες

"cardiorenal connectors"

- Νευροορμονικοί παράγοντες
- Φλεγμονώδεις παράγοντες

“Cardiorenal connectors”

- Αύξηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ενδοθηλίνης, αργινίνης, βαζοπρεσίνης
- Υπέρμετρη ενεργοποίηση συμπαθητικού
- Υπέρμετρη ενεργοποίηση RAAS
- Διαταραχή λόγου [nitric oxide](#)/[reactive oxygen species](#)
- Αύξηση φλεγμονωδών παραγόντων

“Cardiorenal connectors”

Προκαλούν δομικές (υπερτροφία, νέκρωση) και λειτουργικές βλάβες σε μυοκάρδιο - νεφρό

Type 3 CRS

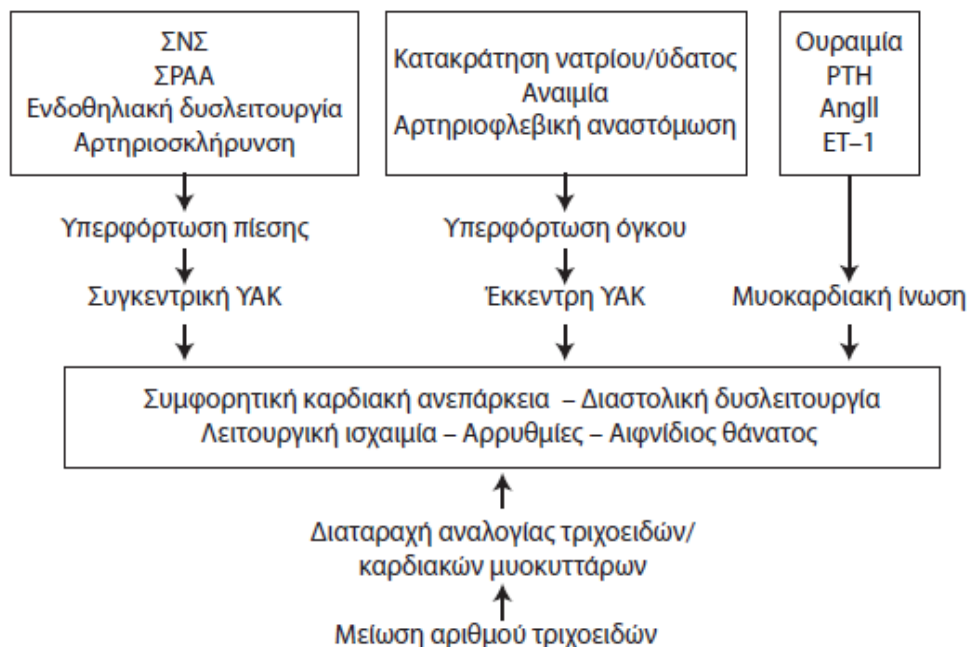
- Αυξημένα επίπεδα TNF- α , IL-1, IL-6 σε οξεία νεφρική βλάβη προκαλούν καρδιοκατασταλτικές δράσεις, όπως μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Type 4 CRS

- Αυξημένα επίπεδα FGF-23 (fibroblast growth factor-23) σε χρόνια νεφρική νόσο προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

FGF23 induces left ventricular hypertrophy. Faul C, et al. Clin Invest. 2011;121:4393–4408.

Type 4 CRS

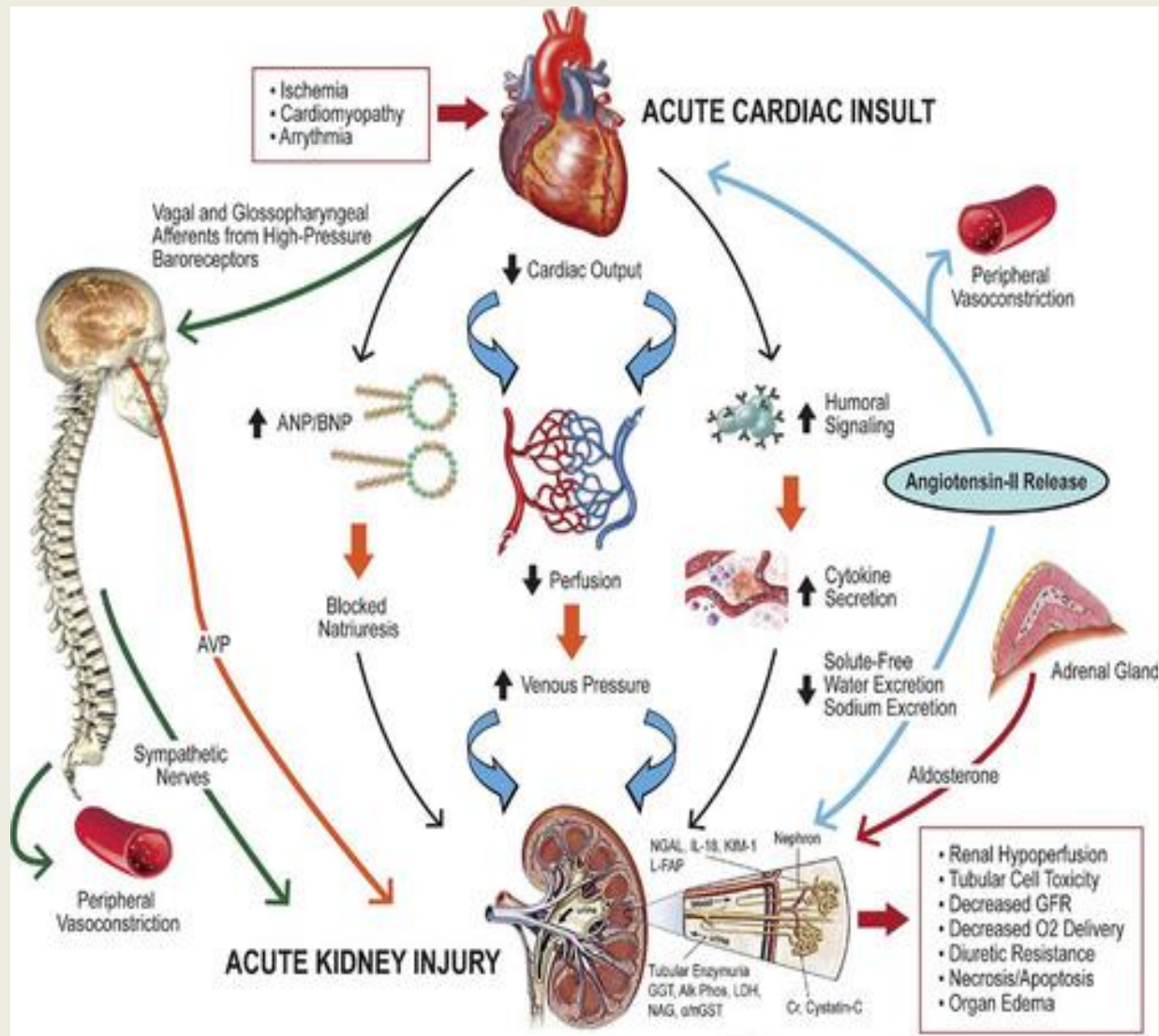


Εικόνα 2. Καρδιακές αλλοιώσεις σε χρόνια νεφρική νόσο.

Συντμήσεις: AngII: αγγειοτενσίνη II, ET-1: ενδοθηλίνη-1, PTH: παραθορμόνη, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ΥΑΚ: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας.

- Αγγειακή ενδοθηλιακή τάση από περιφερική φλεβική συμφόρηση προκαλεί τη **μετατροπή του ενδοθηλίου σε προφλεγμονώδη φαινότυπο**. Έτσι η αποσυμφόρηση στο CRS, έχει επιπρόσθετο ρόλο πέραν των αιμοδυναμικών δράσεων

Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. Ganda A, et al. Curr Heart Fail Rep. 2010;7:66–74.



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗΣ ΔΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΟ CRS

- Βιοδείκτες,
- Μη επεμβατικούς τρόπους απεικόνισης,
- Επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση,
- Συμπληρωματικές τεχνικές μέτρησης όγκου.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

- Αναγνώριση πρώιμης καρδιακής ή νεφρικής βλάβης, διαδικασίας επιδιόρθωσης και μακροχρόνιων επιπλοκών
- Παροχή προγνωστικών πληροφοριών
- Διαχωρισμός φαινοτύπων
- Βοήθεια σε στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις

Biomarkers of Renal and Cardiac Injury Based on Site of Origin and Diagnostic and Prognostic Roles in AKI, HF, and CRS

Biomarkers	Characteristics/Site of Origin	Diagnostic Value	Prognostic Value
Cardiac biomarkers			
cTn	Marker of myocardial injury	ACS	ACS, HF, CKD
BNP	Marker of myocardial stretch	HF, ACS, CRS	HF, CRS
sST2	Member of IL-1 family of receptors	...	HF, CRS
Galectin-3	β -Galactoside binding lectin (intracellular and extracellular)	...	HF, CRS

BNP(B-type natriuretic peptide) NT-proBNP(N-terminal pro-BNP)

- **διάγνωση**/αποκλεισμός HF,
- **πρόγνωση**/ποσοτικοποίηση βαρύτητας AHF και CHF

Σύσταση Class 1A “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure”

Αυξημένα επίπεδα σε AHF - CHF - CKD – CRS.

Αυξημένα επίπεδα σε CKD λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης, χρόνιας υπερφόρτισης πίεσης / όγκου σε CKD σχετιζόμενη μυοκαρδιοπάθεια.

Επίπεδα BNP σημαντικά αυξημένα σε τύπου 1CRS συγκριτικά με AHF χωρίς νεφρική δυσλειτουργία.

ST2 (suppressor of tumorigenicity 3)

- Πρωτεΐνη που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αριστερής κοιλίας και της αορτής ως απάντηση σε μηχανική πίεση - συνδέεται με υποδοχέα IL-33 (interleukin-33) στα καρδιομυοκύτταρα
- Ευνοεί μυοκαρδιακή κυτταρική δυσλειτουργία και ίνωση
- Προσφέρει πρόσθετη αξία στα νατριουρητικά πεπτίδια στην **πρόγνωση** θανάτων και νοσηλειών HF
- Δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία

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.

Galectin-3

- Ανήκει στην οικογένεια β-galactoside-binding lectin
- Συντίθενται στα καρδιακά μακροφάγα, ενώ αλληλεπιδρά με ειδικές εξωκυττάρια πρωτεΐνες του μεσοκυττάριου ιστού, όπως λαμινίνη, συνεξίνη και ιντεγκρίνες
- Έχουν συσχετιστεί τα αυξημένα επίπεδα ορού με καρδιαγγειακή-ολική θνητότητα, νοσηλείες και νεφρική δυσλειτουργία σε HF (προγνωστική αξία)

•Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Lok DJ, et al. Clin Res Cardiol. 2010;99:323–328.

•Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. McCullough PA, et al. Rev Cardiovasc Med. 2011;12:200–210.

•Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. van der Velde AR, et al. Circ Heart Fail. 2013;6:219–226.

•Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. Tang WH, et al. Am J Cardiol. 2011;108:385–390.

Υψηλής ευαισθησίας καρδιακές τροπονίνες I και T

- **Διαγνωστικοί και προγνωστικοί** δείκτες σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
- Αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και απουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή υποκείμενης στεφανιαίας νόσου.
- Αυξάνονται σε μείωση του GFR και επίμονη αύξηση συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα

• *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.***

• *Utility of traditional circulating and imaging-based cardiac biomarkers in patients with predialysis CKD. Colbert G, et al. **Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:515–529.***

Μη επεμβατικοί τρόποι απεικόνισης

Επιβεβαίωση φλεβικής συμφόρησης και μειωμένης καρδιακής παροχής , που εμπλέκονται στην παθογένεση του CRS

- Ηχοκαρδιογραφία
- MRI καρδιάς

- **Ηχοκαρδιογραφία**

I. Υπολογισμός PASP, PCWP/πίεση αρ. κόλπου, LVEF, CO, E/E' (>15 συσχετίζεται με PCWP $\geq$ 18 mmHg)

II. Speckle echocardiography with strain analysis: πρώιμη αναγνώριση ήπιων διαταραχών της καρδιακής δομής σε ουραιμική μυοκαρδιοπάθεια (τύπος 4 CRS) με φυσιολογικό LVEF και προγνωστικός δείκτης θνητότητας.

Speckle tracking echocardiography detects uremic cardiomyopathy early and predicts cardiovascular mortality in ESRD. Kramann R, et al. J Am Soc Nephrol.2014;25:2351–2365.

- **MRI καρδιάς**

- I. Εκτίμηση διαμέτρων, λειτουργικότητας και ίνωσης κοιλιών σε ουραιμική μυοκαρδιοπάθεια (τύπου 4 CRS).
- II. Δυνατότητα για διάκριση υποκλινικής κοιλιακής δυσλειτουργίας.

Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance. Edwards NC, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7:703–714.

Επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση

- Επεμβατικό, αιμοδυναμικό monitoring ρουτίνας δεν συνιστάται σε AHF, επειδή η μελέτη ESCAPE δεν έδειξε μείωση είτε θνητότητας είτε επανεισαγωγών μετά δεξιό καρδιακό καθετηριασμό.

*Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. Binanay C, et al. **JAMA. 2005;294:1625–1633.***

- Post hoc ανάλυση της ESCAPE έδειξε ότι η στρατηγική του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας συσχετίστηκε με μικρότερη μέση αύξηση της κρεατινίνης, αλλά 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.

Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. Nohria A, et al. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1268–1274.

- Παρ' όλα αυτά ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας παραμένει εγγύηση για ασθενείς με CRS που είναι δύσκολο να θεραπευτούν, για διάκριση και θεραπεία υποκλινικής συμφόρησης, ενώ οδηγεί σε αποφυγή αγγειακής υποπλήρωσης και σε τροποποίηση αιμοδυναμικής για να βελτιώσει τη λειτουργία και των δύο οργάνων.
- Συνήθη σχετικά σενάρια περιλαμβάνουν υποδιάγνωση ένοχων αιμοδυναμικών συντελεστών όπως πνευμονικής υπέρτασης ή καρδιογενούς shock, υποεκτίμηση βαλβιδικής δυσλειτουργίας όπως μιτροειδικής ανεπάρκειας ή τριγλωχινικής ανεπάρκειας και ακριβή εκτίμηση υπερφόρτισης όγκου ή δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

- Ο λόγος **RA/PCWP** αντανακλά μια δυσανάλογη αύξηση των RV πιέσεων προς τις LV πιέσεις, και είναι αντιστρόφως ανάλογος με eGFR σε ασθενείς με AHF.

A disproportionate elevation in right ventricular filling pressure, in relation to left ventricular filling pressure, is associated with renal impairment and increased mortality in advanced decompensated heart failure. Grodin JL, et al. [Am Heart J. 2015;169:806–812.](#)

Συμπληρωματικές τεχνικές μέτρησης όγκου

- Ανάλυση ανύσματος βιοαντίστασης (Bioimpedance Vector Analysis-BIVA)
- Μέτρηση IAP (intra-abdominal pressure)
- Συσκευές παρακολούθησης σχετικού όγκου αίματος
- Εμφυτεύσιμες συσκευές αιμοδυναμικής μέτρησης

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΤΟ CRS

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΑΠΟΣΥΜΦΟΡΗΣΗΣ

1. Διουρητικά
2. Αιμοκάθαρση

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

- Ακρογωνιαίος λίθος στην θεραπεία του τύπου 1 CRS είναι η **αποσυμφόρηση της κυκλοφορίας** κυρίως με την χρήση διουρητικών και σε πολύ μικρότερο βαθμό με υπερδιήθηση.

- Σχετικά με τα διουρητικά προτιμώνται εκείνα του **τύπου της αγκύλης**, όπως η φουροσεμίδη και η τορασεμίδη, με την τελευταία να προτιμάται λόγω καλύτερου φαρμακολογικού προφίλ (βιοδιαθεσιμότητα, χρόνος ημιζωής, ηπιότερη καλιουρία).

- Προσφέρουν άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα, αλλά δεν έχουν βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη ωφέλεια στη θνητότητα ή στις επανανοσηλείες
- Δεν υποστηρίζονται από δεδομένα μεγάλων κλινικών μελετών
- Έχουν σύσταση κλάσης I για χρήση στη HF, μόνο από τη γνώμη ειδικών
- Διουρητικά αγκύλης (διουρητικά εκλογής σε HF): φουροσεμίδη, βουμετανίδη, τορασεμίδη, εθακρυνικό οξύ

- Αναστέλουν $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ συμμεταφορέα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και έτσι προκαλούν νατριούρηση και απώλεια όγκου σε οιδηματώδεις καταστάσεις, όπως η HF.
- Διάρκεια δράσης 2-3 ώρες έως 6 ώρες για χορήγηση iv bolus και oral αντίστοιχα
- Βιοδιαθεσιμότητα φουροσεμίδης: 50% oral-100% iv ή sc
- Τορασεμίδα: μακρύτερο χρόνο ημιζωής-πιο προβλεψιμη oral βιοδιαθεσιμότητα

- **DOSE-AHF trial (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure)**

308 ασθενείς με AHF

- I. Διαλείπουσα έναντι συνεχούς χορήγησης φουροσεμίδης: δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε συμπτώματα ή αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας (επίπτωση τύπου I CRS)
- II. Χαμηλή δόση διουρητικού (iv ισοδύναμη της κατ' οίκον δόσης per os) έναντι υψηλής δόσης διουρητικού (2,5 φορές iv την κατ' οίκον δόσης per os): Τάση μεγαλύτερης ωφέλειας στα συμπτώματα στις υψηλές δόσεις, χωρίς σημαντική διαφορά στις αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας στις δύο ομάδες

Diuretic Strategies in Patients With Acute Decompensated Heart Failure

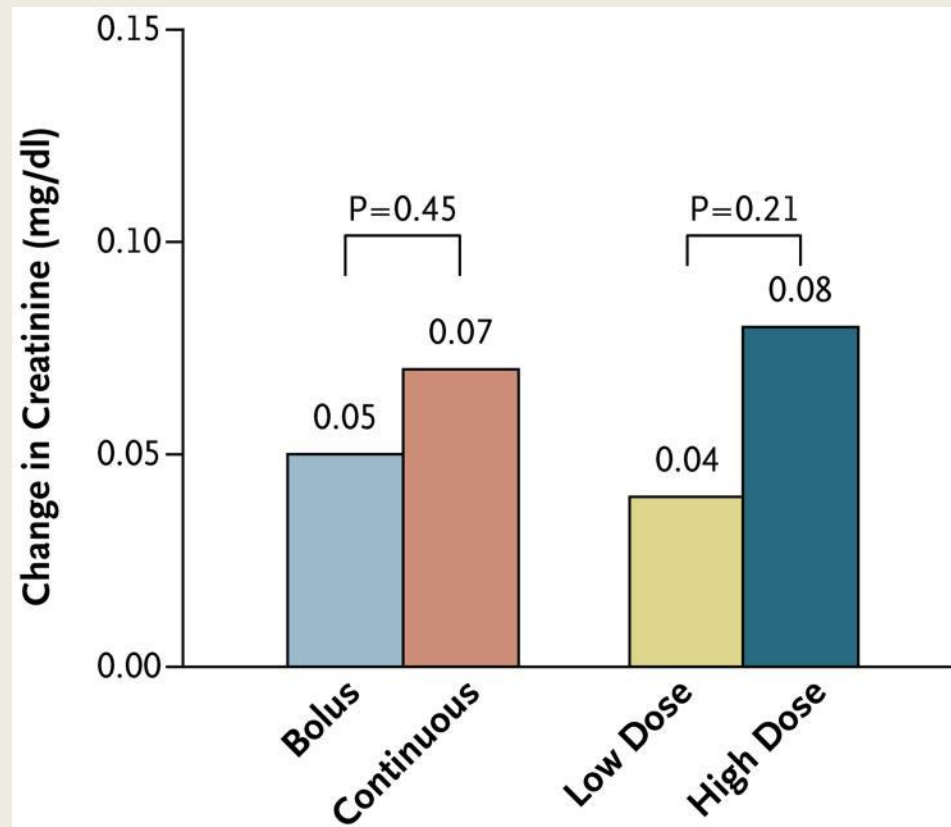
- [G Michael Felker 1](#), [Kerry L Lee](#), [David A Bull](#), [Margaret M Redfield](#), [Lynne W Stevenson](#), [Steven R Goldsmith](#), [Martin M LeWinter](#), [Anita Deswal](#), [Jean L Rouleau](#), [Elizabeth O Ofili](#), [Kevin J Anstrom](#), [Adrian F Hernandez](#), [Steven E McNulty](#), [Eric J Velazquez](#), [Abdallah G Kfoury](#), [Horng H Chen](#), [Michael M Givertz](#), [Marc J Semigran](#), [Bradley A Bart](#), [Alice M Mascette](#), [Eugene Braunwald](#), [Christopher M O'Connor](#), [NHLBI Heart Failure Clinical Research Network](#)

Abstract

- **Background:** Loop diuretics are an essential component of therapy for patients with acute decompensated heart failure, but there are few prospective data to guide their use.
- **Methods:** In a prospective, double-blind, randomized trial, we assigned 308 patients with acute decompensated heart failure to receive furosemide administered intravenously by means of either a bolus every 12 hours or continuous infusion and at either a low dose (equivalent to the patient's previous oral dose) or a high dose (2.5 times the previous oral dose). The protocol allowed specified dose adjustments after 48 hours. The coprimary end points were patients' global assessment of symptoms, quantified as the area under the curve (AUC) of the score on a visual-analogue scale over the course of 72 hours, and the change in the serum creatinine level from baseline to 72 hours.
- **Results:** In the comparison of bolus with continuous infusion, there was no significant difference in patients' global assessment of symptoms (mean AUC, 4236 ± 1440 and 4373 ± 1404 , respectively; $P=0.47$) or in the mean change in the creatinine level (0.05 ± 0.3 mg per deciliter [4.4 ± 26.5 μmol per liter] and 0.07 ± 0.3 mg per deciliter [6.2 ± 26.5 μmol per liter], respectively; $P=0.45$). In the comparison of the high-dose strategy with the low-dose strategy, there was a nonsignificant trend toward greater improvement in patients' global assessment of symptoms in the high-dose group (mean AUC, 4430 ± 1401 vs. 4171 ± 1436 ; $P=0.06$). There was no significant difference between these groups in the mean change in the creatinine level (0.08 ± 0.3 mg per deciliter [7.1 ± 26.5 μmol per liter] with the high-dose strategy and 0.04 ± 0.3 mg per deciliter [3.5 ± 26.5 μmol per liter] with the low-dose strategy, $P=0.21$). The high-dose strategy was associated with greater diuresis and more favorable outcomes in some secondary measures but also with transient worsening of renal function.
- **Conclusions:** Among patients with acute decompensated heart failure, there were no significant differences in patients' global assessment of symptoms or in the change in renal function when diuretic therapy was administered by bolus as compared with continuous infusion or at a high dose as compared with a low dose. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute; ClinicalTrials.gov number, [NCT00577135](#)).

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

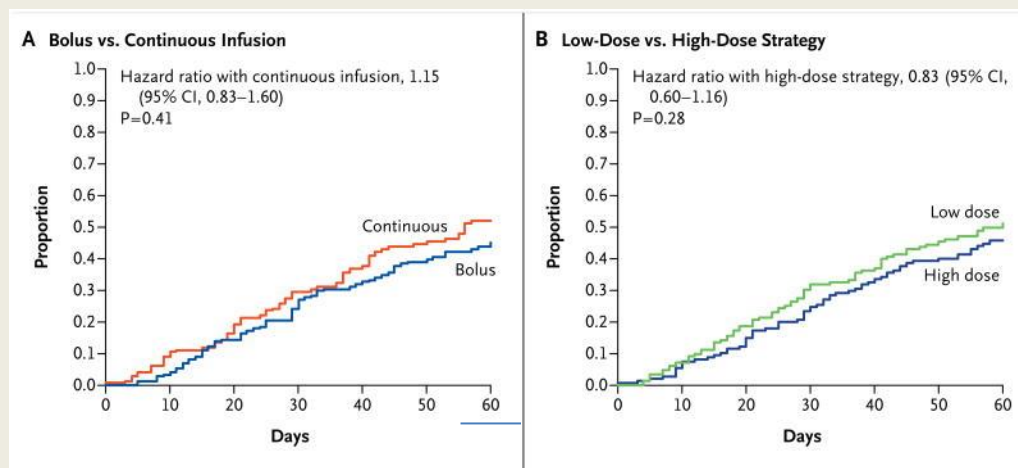
[G. Michael Felker](#) et al.



Mean Change in Serum Creatinine Level The mean change in the serum creatinine level over the course of the 72-hour study-treatment period is shown for the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion and for the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose). To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4.

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker et al.



Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit Kaplan–Meier curves are shown for death, rehospitalization, or emergency department visit during the 60-day follow-up period in the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion (Panel A) and in the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose) (Panel B).

N Engl J Med. 2011 Mar 3; 364(9): 797–805.

- **DIUR-AHF trial (Loop Diuretic Therapy in Decompensated Heart Failure)**

92 ασθενείς με AHF

- I. Bolus ή συνεχής έγχυση διουρητικού
- II. Ελέγχθηκαν αλλαγές BNP, κρεατινίνης και GFR στη νοσηλεία και νοσηλεία-θνητότητα στους 6 μήνες.
- III. Η συνεχής έγχυση συνδυάστηκε με μεγαλύτερη συνότητα υπονατριαιμίας, χρήσης αγγειοσυσπαστικού στη νοσηλεία, μεγαλύτερη μείωση BNP, αλλά μεγαλύτερες διαταραχές σε κρεατινίνης και GFR. Επίσης μεγαλύτερη συχνότητα επανανοσηλειών και θανάτου στους 6 μήνες.

Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial

[Alberto Palazzuoli](#), et al.

[Critical Care](#) volume 18, Article number: R134 (2014)

Abstract

Introduction

- Intravenous loop diuretics are a cornerstone of therapy in acutely decompensated heart failure (ADHF). We sought to determine if there are any differences in clinical outcomes between intravenous bolus and continuous infusion of loop diuretics.

Methods

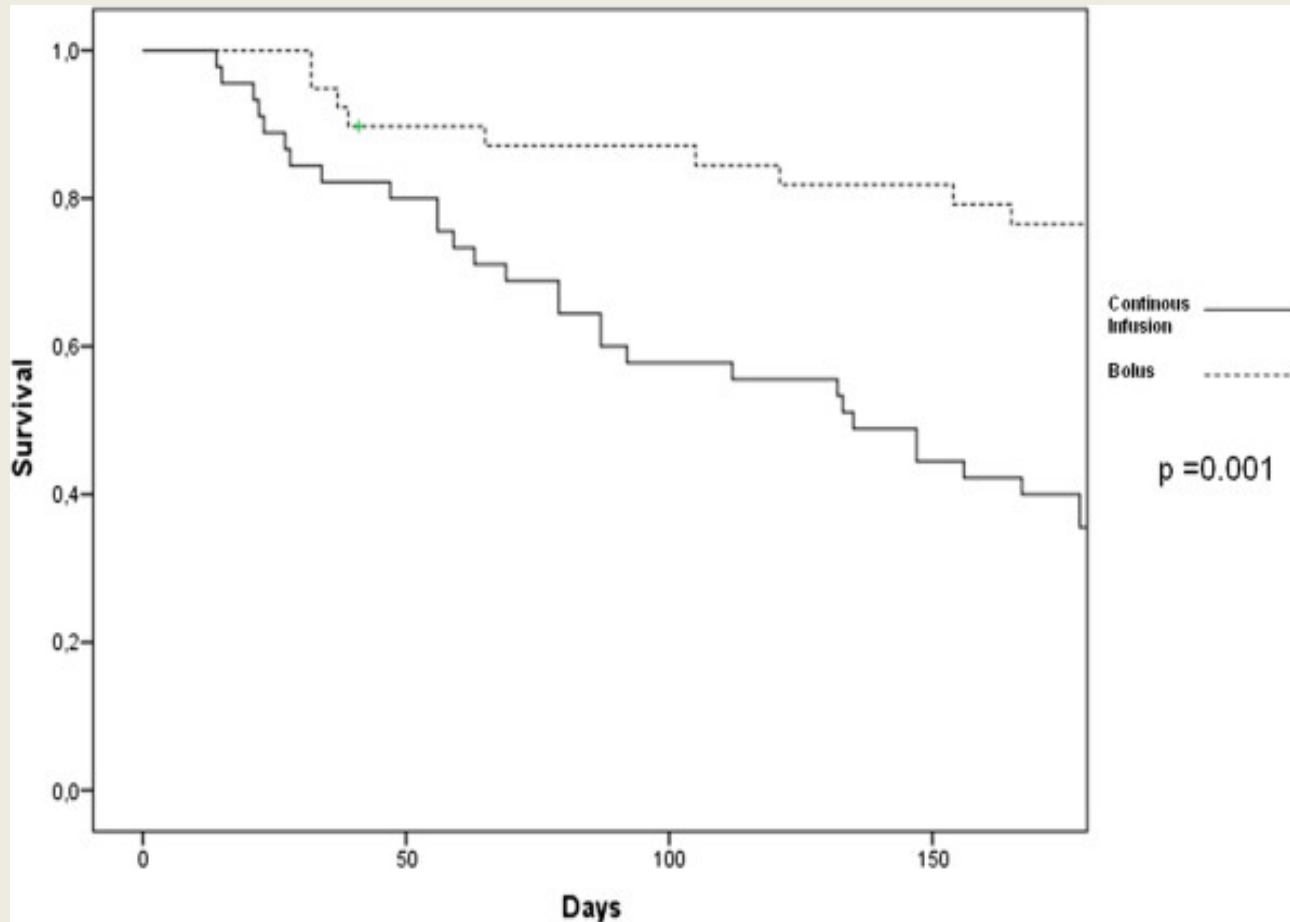
- Subjects with ADHF within 12 hours of hospital admission were randomly assigned to continuous infusion or twice daily bolus therapy with furosemide. There were three co-primary endpoints assessed from admission to discharge: the mean paired changes in serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and reduction in B-type natriuretic peptide (BNP). Secondary endpoints included the rate of acute kidney injury (AKI), change in body weight and six months follow-up evaluation after discharge.

Results

- A total of 43 received a continuous infusion and 39 were assigned to bolus treatment. At discharge, the mean change in serum creatinine was higher ($+0.8 \pm 0.4$ versus -0.8 ± 0.3 mg/dl $P < 0.01$), and eGFR was lower (-9 ± 7 versus $+5 \pm 6$ ml/min/1.73 m² $P < 0.05$) in the continuous arm. There was no significant difference in the degree of weight loss (-4.1 ± 1.9 versus -3.5 ± 2.4 kg $P = 0.23$). The continuous infusion arm had a greater reduction in BNP over the hospital course, (-576 ± 655 versus -181 ± 527 pg/ml $P = 0.02$). The rates of AKI were comparable (22% and 15% $P = 0.3$) between the two groups. There was more frequent use of hypertonic saline solutions for hyponatremia (33% versus 18% $P < 0.01$), intravenous dopamine infusions (35% versus 23% $P = 0.02$), and the hospital length of stay was longer in the continuous infusion group (14.3 ± 5 versus 11.5 ± 4 days, $P < 0.03$). At 6 months there were higher rates of re-admission or death in the continuous infusion group, 58% versus 23%, ($P = 0.001$) and this mode of treatment independently associated with this outcome after adjusting for baseline and intermediate variables (adjusted hazard ratio = 2.57, 95% confidence interval, 1.01 to 6.58 $P = 0.04$).

Conclusions

- In the setting of ADHF, continuous infusion of loop diuretics resulted in greater reductions in BNP from admission to discharge. However, this appeared to occur at the consequence of worsened renal filtration function, use of additional treatment, and higher rates of rehospitalization or death at six months.



Kaplan Meier curves for the risk of rehospitalization or death at 180 days in those randomized to continuous (solid line) and bolus loop diuretics (broken line).

Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure

- [Justin L. Grodin](#), MD,^a [Susanna R. Stevens](#), MS,^b [Lisa de las Fuentes](#), MD, MS,^c [Michael Kiernan](#), MD,^d [Edo Y. Birati](#), MD,^e [Divya Gupta](#), MD,^f [Bradley A. Bart](#), MD,^g [G. Michael Felker](#), MD,^h [Horng H. Chen](#), MD,ⁱ [Javed Butler](#), MD,^f [Victor G. Dávila-Román](#), MD,^c [Kenneth B. Margulies](#), MD,^e [Adrian F. Hernandez](#), MD,^h [Kevin J. Anstrom](#), PhD,^b and [W. H. Wilson Tang](#), MD^a

Abstract

Background

- Worsening renal function in heart failure may be related to increased venous congestion, decreased cardiac output, or both. Diuretics are universally used in acute decompensated heart failure, but they may be ineffective and may lead to azotemia. We aim to compare the decongestive properties of a urine output-guided diuretic adjustment to standard therapy for the management of cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure.

Methods

- Data were pooled from subjects randomized to the stepwise pharmacological care algorithm (SPCA) in the CARRESS-HF trial and those who developed cardiorenal syndrome (rise in creatinine >0.3 mg/dL) in the DOSE-AHF and ROSE-AHF trials. Patients treated with SPCA (n=94) were compared to patients with standard decongestive therapy (SDT) that included intravenous loop diuretic use (DOSE-AHF and ROSE-AHF, n=107) at the time of cardiorenal syndrome and followed for net-fluid balance, weight loss, and changing renal function.

Results

- The SPCA group had higher degrees of jugular venous pressure ($p<.0001$) at the time of cardiorenal syndrome. The group that received the SPCA had more weight change (-3.4 ± 5.2 lbs) and more net fluid loss (1.705 ± 1.417 L) after 24 hours than SDT (-0.8 ± 3.4 lbs and 0.892 ± 1.395 L, respectively; $p<0.001$ for both) with a slight improvement in renal function (creatinine change -0.1 ± 0.3 vs. 0.0 ± 0.3 mg/dL, respectively; $p=0.03$).

Conclusions

- Compared to SDT, patients who received an intensification of medication therapy for treating persisting congestion had greater net-fluid and weight loss without being associated with renal compromise.

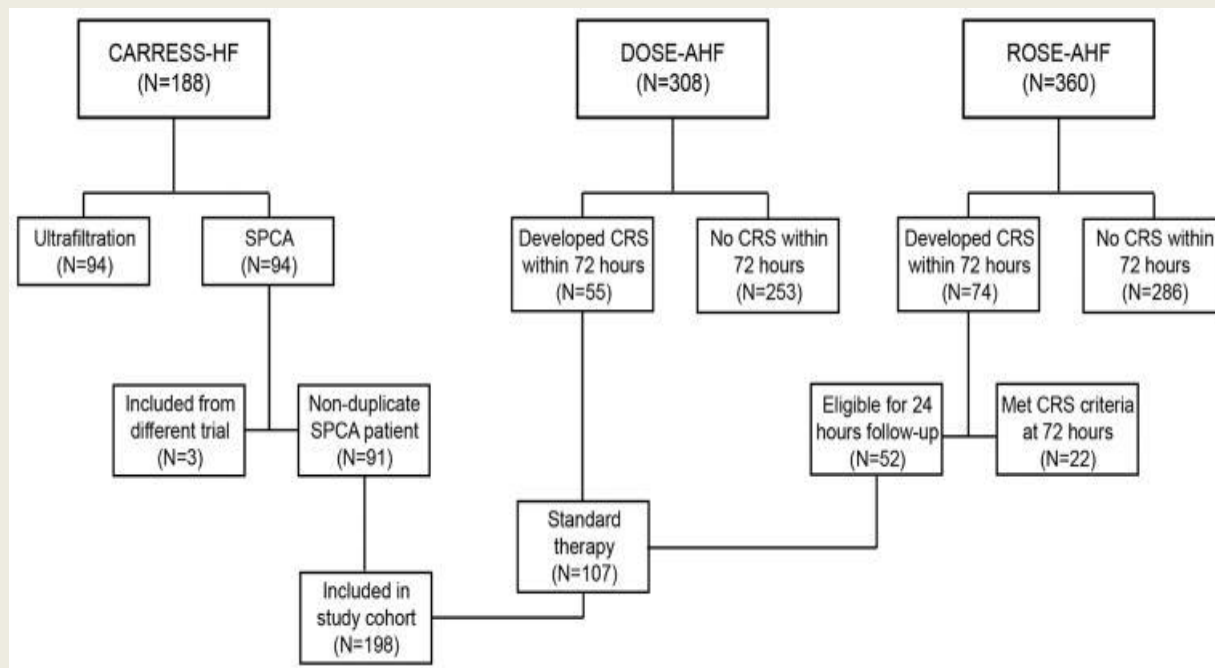


Figure 1. Consort Diagram of the Two Treatment Groups Derived from the 3 Trials Abbreviations: CARRESS-HF, Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure; DOSE-AHF, Diuretic Optimization Strategies Evaluation Acute Heart Failure; ROSE-AHF, Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure; SPCA, stepwise pharmacological care algorithm; and CRS, cardiorenal syndrome.

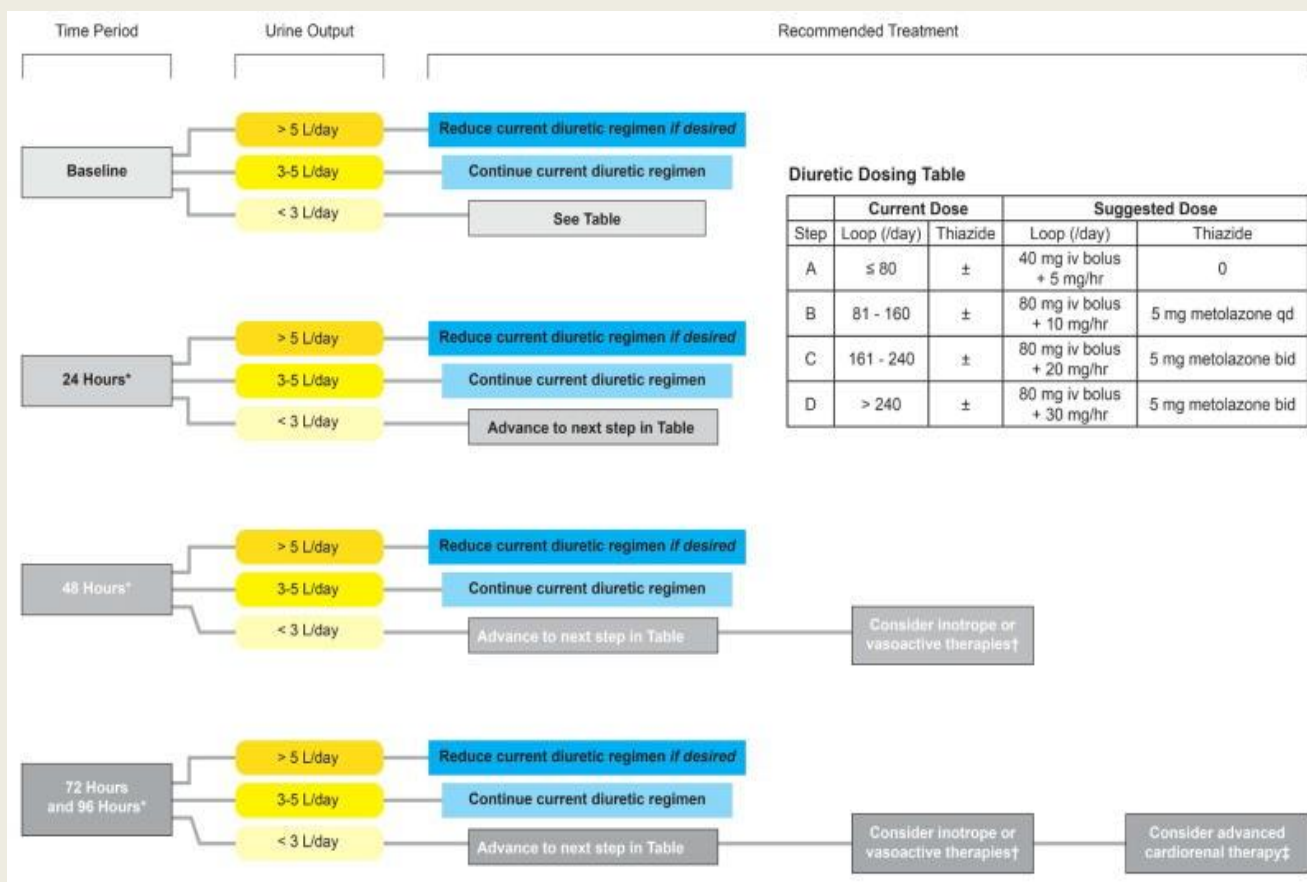


Figure 2. The Urine Output-Guided Stepwise Pharmacological Care Algorithm for Diuretic Adjustment *Presence of persisting volume overload †Dopamine or dobutamine at 2 µg/kg/min if SBP < 110 mmHg and LVEF<40% or RV systolic dysfunction; or nitroglycerin or nesiritide if SBP > 120 mmHg (any LVEF) and severe symptoms. ‡Hemodynamic guided iv therapy left ventricular assist device, dialysis, or ultrafiltration cross over

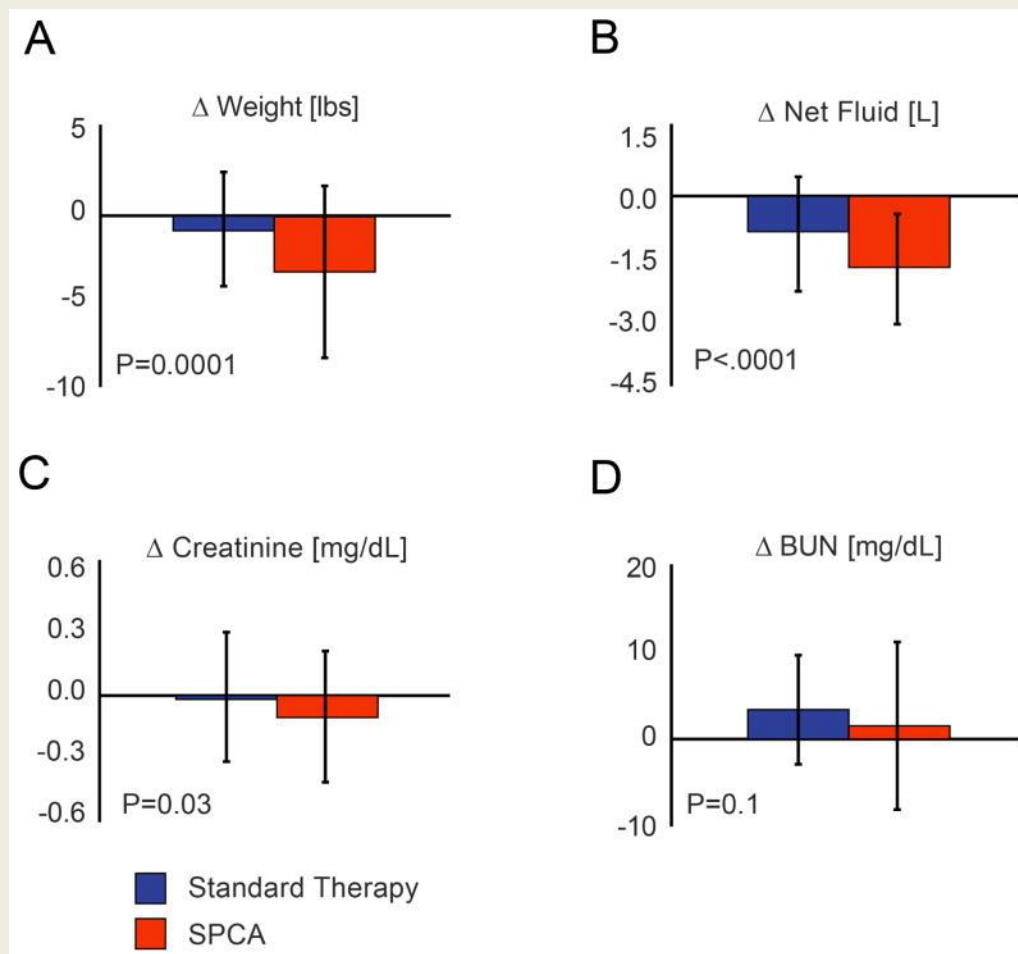


Figure 3. Changes in Decongestion and Renal Function Changes during Decongestive Therapies for Cardiorenal Syndrome P-value calculated via ANOVA for weight change and fluid loss. P-value calculated via linear regression with adjustment for the baseline value at time of cardiorenal syndrome diagnosis for creatinine and blood urea nitrogen. Abbreviation: SPCA: stepwise pharmacological care algorithm and BUN: blood urea nitrogen.

Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. Tariq Ahmad, MD, MPH*, et al.

BACKGROUND—Worsening renal function (WRF) in the setting of aggressive diuresis for acute heart failure treatment may reflect renal tubular injury or simply indicate a hemodynamic or functional change in glomerular filtration. Well-validated tubular injury biomarkers, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and kidney injury molecule 1, are now available that can quantify the degree of renal tubular injury. The ROSE-AHF trial (Renal Optimization Strategies Evaluation—Acute Heart Failure) provides an experimental platform for the study of mechanisms of WRF during aggressive diuresis for acute heart failure because the ROSE-AHF protocol dictated high-dose loop diuretic therapy in all patients. We sought to determine whether tubular injury biomarkers are associated with WRF in the setting of aggressive diuresis and its association with prognosis.

METHODS—Patients in the multicenter ROSE-AHF trial with baseline and 72-hour urine tubular injury biomarkers were analyzed (n=283). WRF was defined as a $\geq 20\%$ decrease in glomerular filtration rate estimated with cystatin C.

RESULTS—Consistent with protocol-driven aggressive dosing of loop diuretics, participants received a median 560 mg IV furosemide equivalents (interquartile range, 300–815 mg), which induced a urine output of 8425 mL (interquartile range, 6341–10 528 mL) over the 72-hour intervention period. Levels of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule 1 did not change with aggressive diuresis (both $P>0.59$), whereas levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin decreased slightly (-8.7 ng/mg; interquartile range, -169 to 35 ng/mg; $P<0.001$). WRF occurred in 21.2% of the population and was not associated with an increase in any marker of renal tubular injury: neutrophil gelatinase-associated lipocalin ($P=0.21$), N-acetyl- β -D-glucosaminidase ($P=0.46$), or kidney injury molecule 1 ($P=0.22$). Increases in neutrophil gelatinase-associated lipocalin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, and kidney injury molecule 1 were paradoxically associated with improved survival (adjusted hazard ratio, 0.80 per 10 percentile increase; 95% confidence interval, 0.69–0.91; $P=0.001$).

CONCLUSIONS—Kidney tubular injury does not appear to have an association with WRF in the context of aggressive diuresis of patients with acute heart failure. These findings reinforce the notion that the small to moderate deteriorations in renal function commonly encountered with aggressive diuresis are dissimilar from traditional causes of acute kidney injury.

- *Η στρατηγική της χορήγησης υψηλών δόσεων διαλείπουσας χορήγησης φουροσεμίδης φαίνεται ασφαλής και αποτελεσματική σε AHF.*

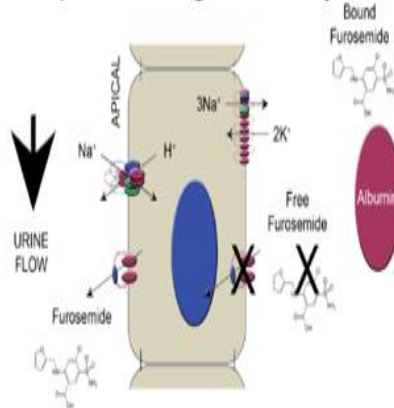
Αντίσταση στα διουρητικά

- Ορίζεται ως η εξασθένιση της μέγιστης διουρητικής δράσης, που περιορίζει την απέκκριση Na και Cl.
- Συνδυάζεται με νεφρική δυσλειτουργία και αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλειών μετά HF και θνητότητας.

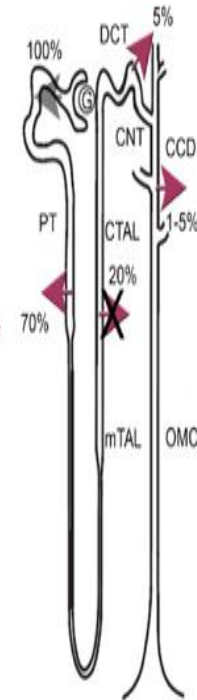
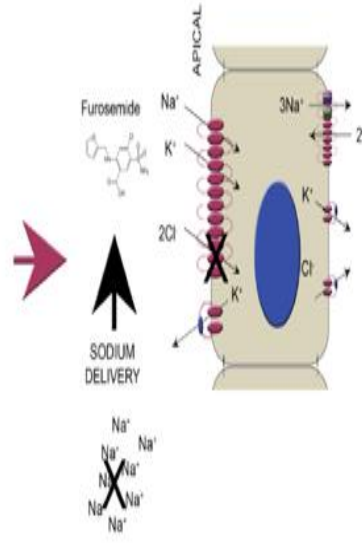
Diminished Oral Bioavailability



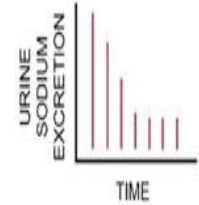
Impaired Apical Drug Delivery



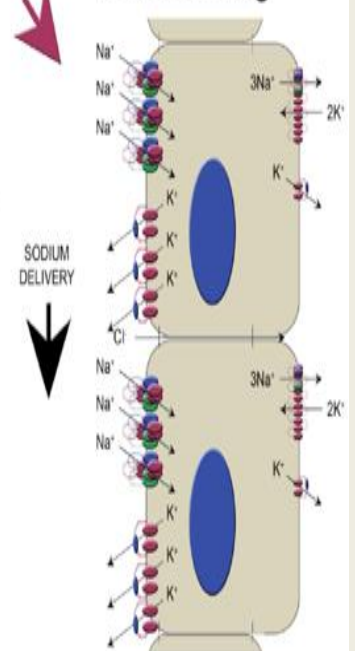
Impaired Sodium Delivery



"Braking" Phenomenon



Distal Tubular Remodeling



- Στρατηγικές αντιμετώπισης

Αύξηση δόσης

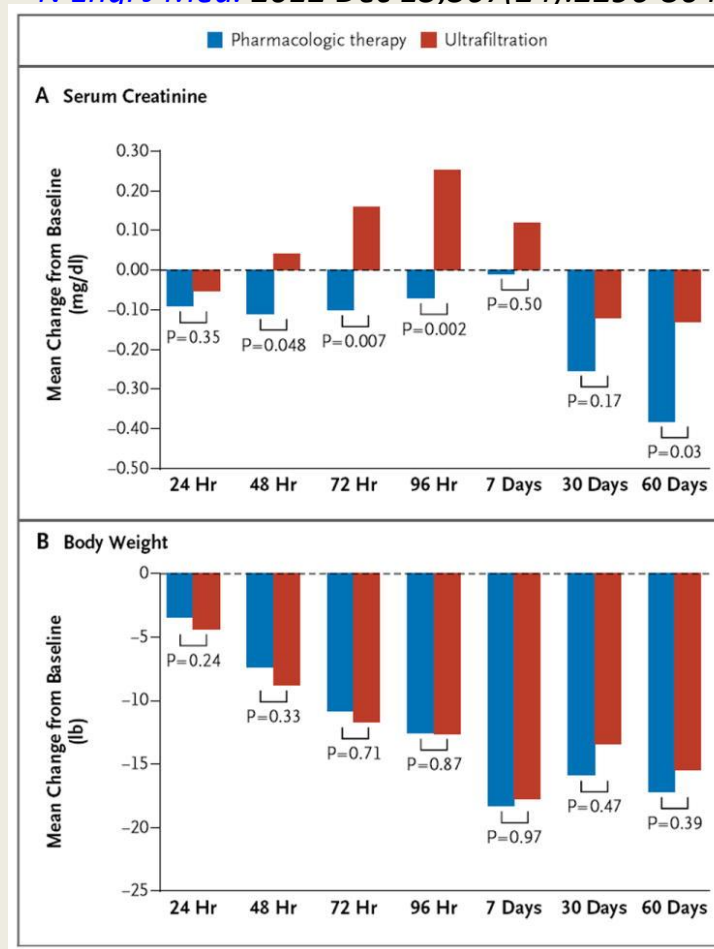
Αύξηση συχνότητας δόσεων

Προσθήκη άλλου διουρητικού

ΥΠΕΡΔΙΗΘΗΣΗ

Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. [Bradley A. Bart](#), et al.

N Engl J Med. 2012 Dec 13;367(24):2296-304.

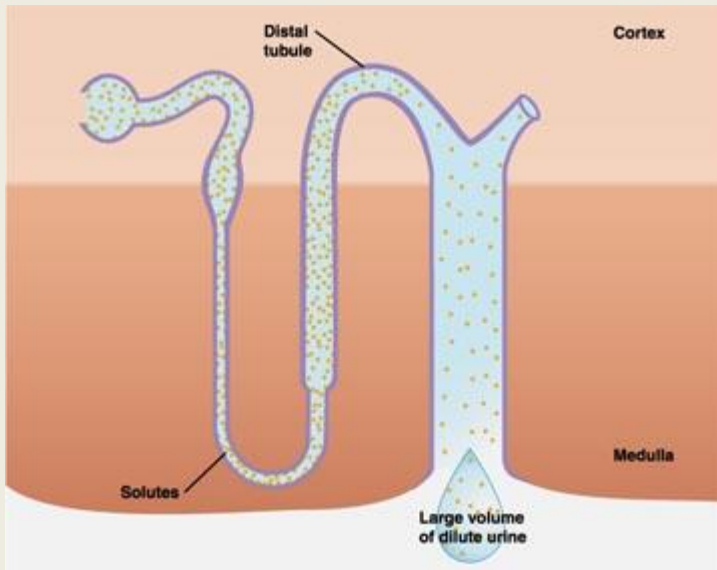


Changes from Baseline in Serum Creatinine and Body Weight at Various Time Points, According to Treatment Group

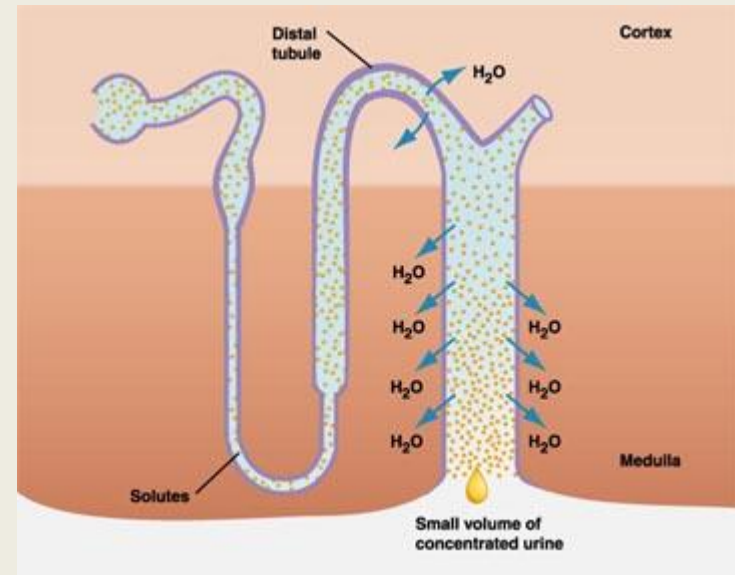
Νευρο-ορμονοτροποποιητικές αγωγές σε AHF- CRS τύπου Ι

- Ανάμεσα στις νευροορμονοτροποποιητικές αγωγές, θέση έχουν η τολβαπτάνη (ανταγωνιστής ADH) και η νεσιριτίδη (ανασυνδυασμένο νατριουρητικό πεπτίδιο) μόνο σε περιορισμένο αριθμό κλινικών καταστάσεων.

ADH



Απουσία ADH



ADH

[University of Illinois at Chicago](http://www.med.illinois.edu/physiology/urine/urine.html)

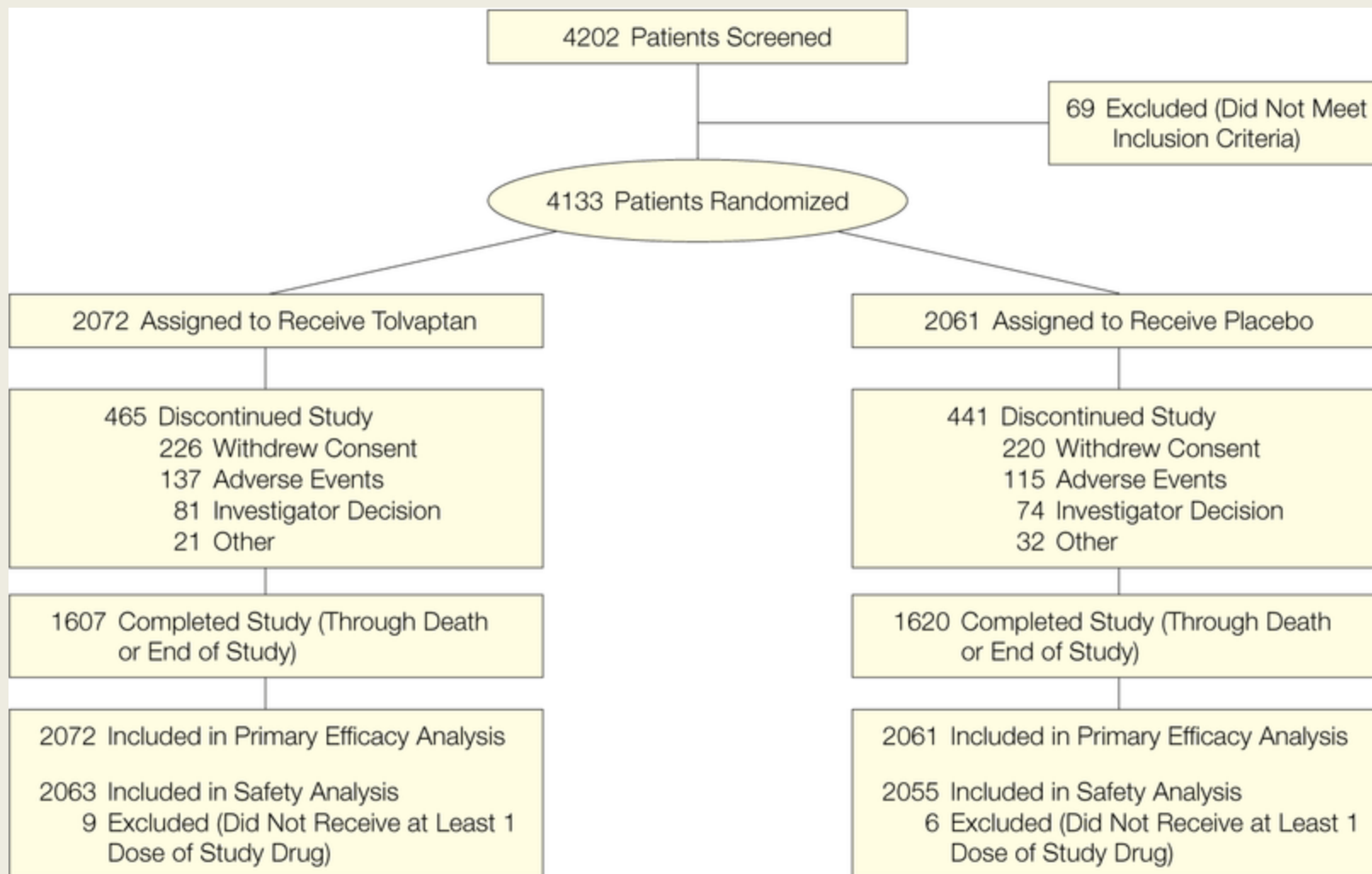
Απελευθερώνεται στον υποθάλαμο σε καταστάσεις αυξημένης ωσμωτικότητας ορού, μειωμένου καρδιακού δείκτη ή υποογκαιμίας.

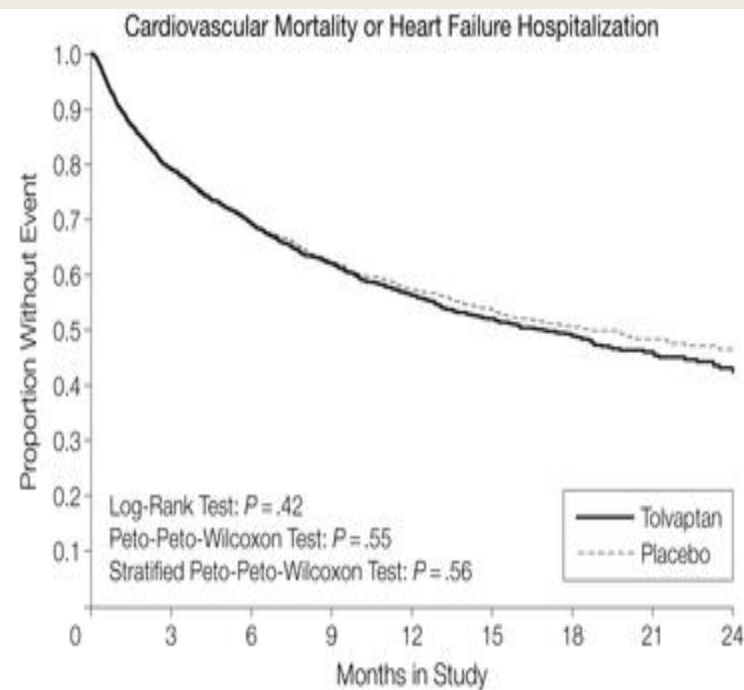
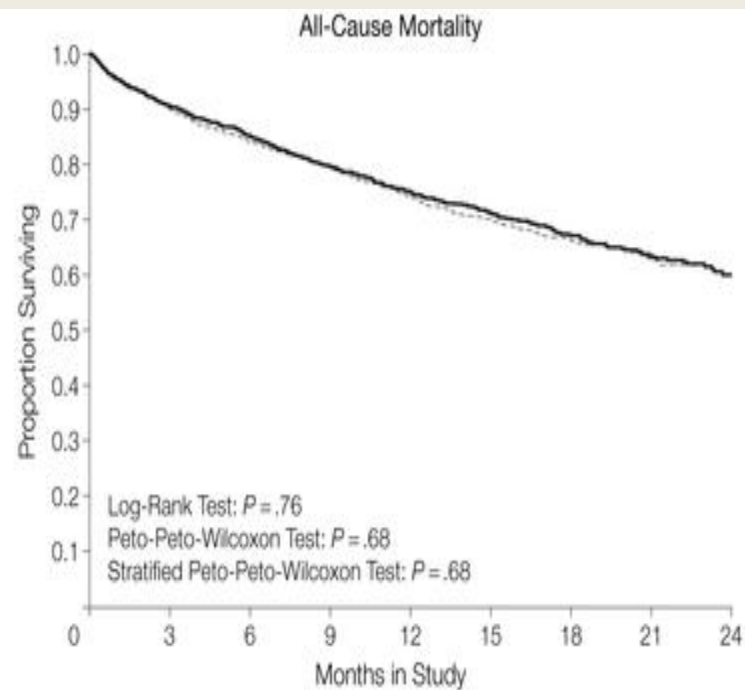
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗΣ

Τολβαπτάνη : εκλεκτικός ανταγωνιστής V2 υποδοχέα της βαζοπρεσίνης (vasopressin V2 receptor blocker), προκαλεί πολυουρία χωρίς απώλεια Na.

Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure. The **EVEREST** Outcome Trial

JAMA, March 28, 2007—Vol 297, No. 12





No. at Risk

Tolvaptan	2072	1812	1446	1112	859	589	404	239	97
Placebo	2061	1781	1440	1109	840	580	400	233	95

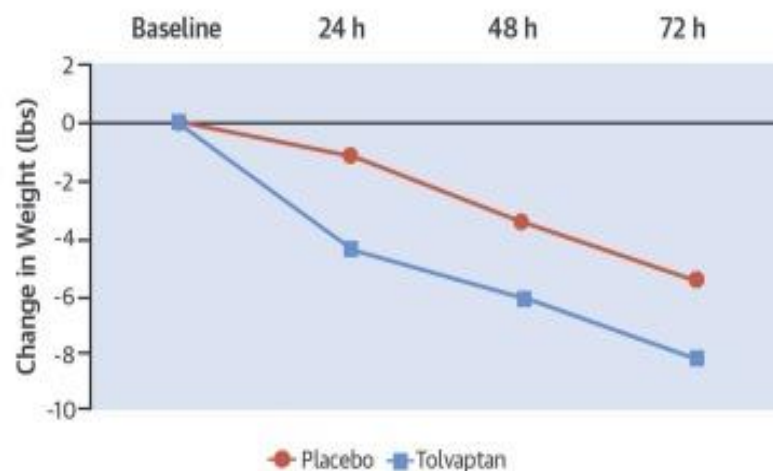
2072	1562	1446	834	607	396	271	149	58
2061	1532	1137	819	597	385	255	143	55

Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure (TACTICS-HF)

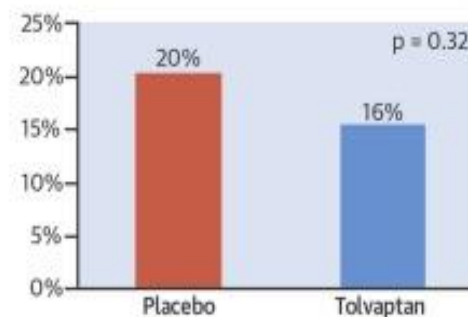
[J Am Coll Cardiol.](#) 2017 Mar 21;69(11):1399-1406.

CENTRAL ILLUSTRATION: Tolvaptan in Acute Heart Failure

A. Change in Weight During Treatment with Tolvaptan or Placebo



B. Responders at 24 h: Primary Endpoint



Components	Placebo n = 128	Tolvaptan n = 129	p-value
Mod-Marked Dyspnea improvement at 8 h	28%	25%	0.59
Mod-Marked Dyspnea improvement at 24 h	47%	50%	0.80
No Rescue Therapy within 24 h	82%	79%	0.57
Alive at 24 h	100%	100%	-

Felker, G.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11):1399-406.

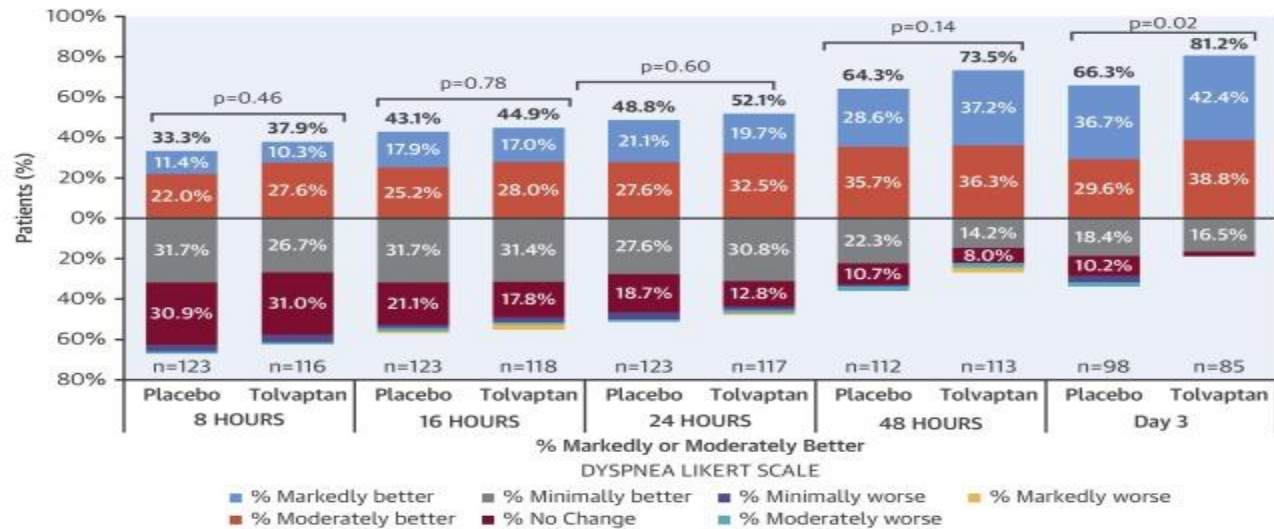
Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload (SECRET)

[J Am Coll Cardiol.](#) 2017 Mar 21;69(11):1409-1419.

CENTRAL ILLUSTRATION: Dyspnea Responses and Body Weight Changes With Tolvaptan

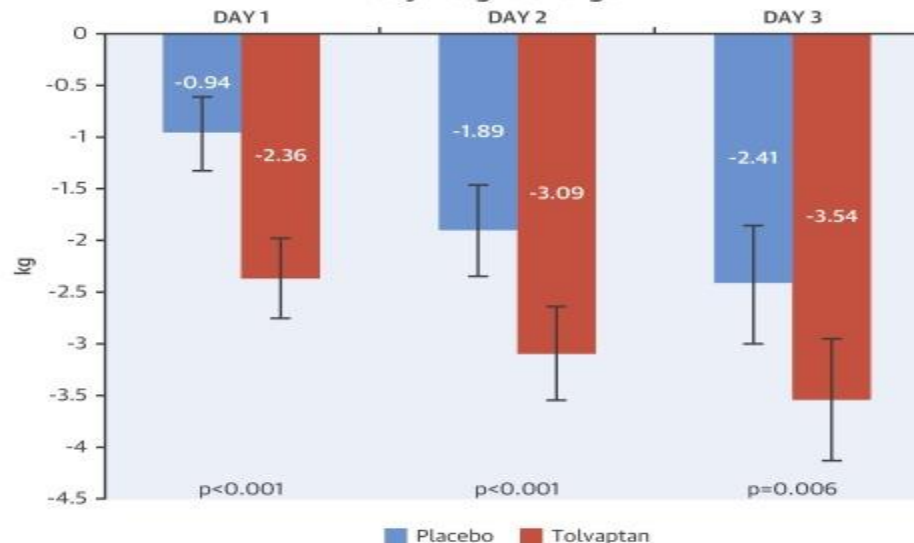
A

Likert dyspnea scale responses over 3 days



B

Body Weight Change



ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

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 **νεσιριτίδη** είναι ένα **ανασυνδυασμένο BNP** με φλεβικά, αρτηριακά και στεφανιαία αγγειοδιασταλτικά χαρακτηριστικά που μειώνει το μεταφόρτιο και αυξάνει την καρδιακή παροχή χωρίς ινοτροπικές δράσεις.

Επίσης προκαλεί νατριούρηση, βελτιώνει το GFR και καταστέλλει τον άξονα RAAS.

Effects of Nesiritide and Predictors of Urine Output in
Acute Decompensated Heart Failure: Results From
ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of
Nesiritide and Decompensated Heart Failure)

Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

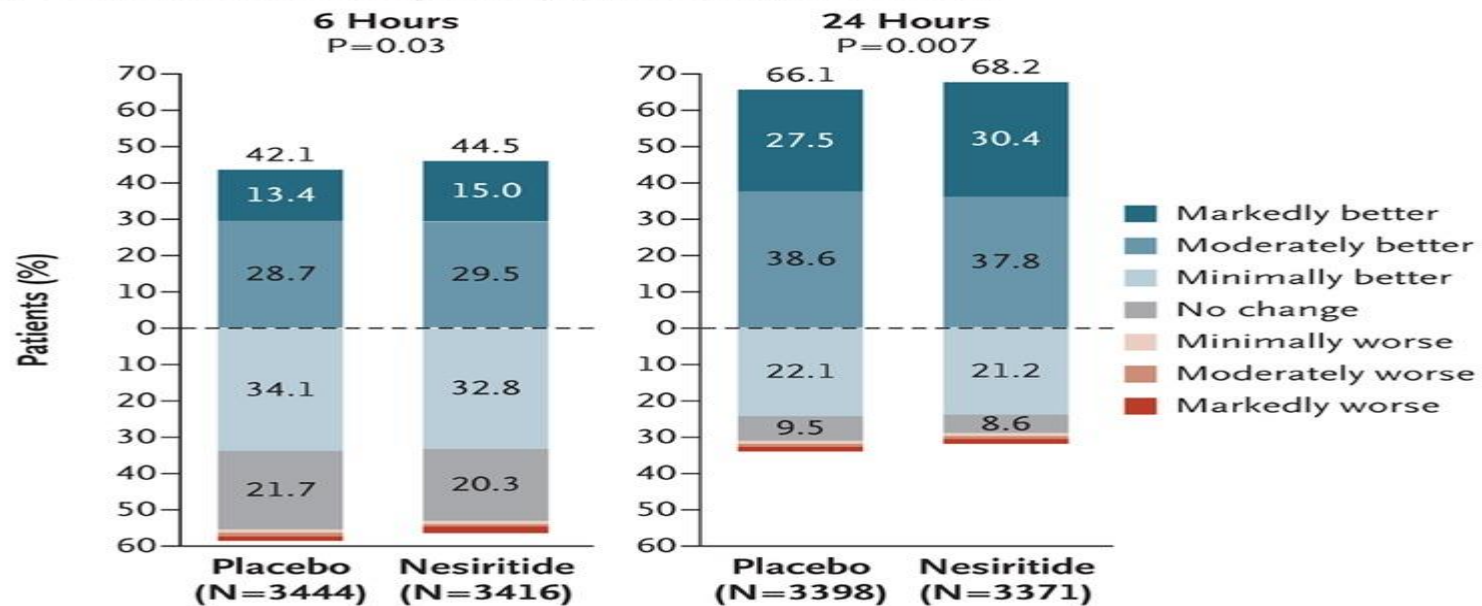
BACKGROUND Nesiritide is approved in the United States for early relief of dyspnea in patients with acute heart failure. Previous meta-analyses have raised questions regarding renal toxicity and the mortality associated with this agent.

METHODS We randomly assigned 7141 patients who were hospitalized with acute heart failure to receive either nesiritide or placebo for 24 to 168 hours in addition to standard care. Coprimary end points were the change in dyspnea at 6 and 24 hours, as measured on a 7-point Likert scale, and the composite end point of rehospitalization for heart failure or death within 30 days.

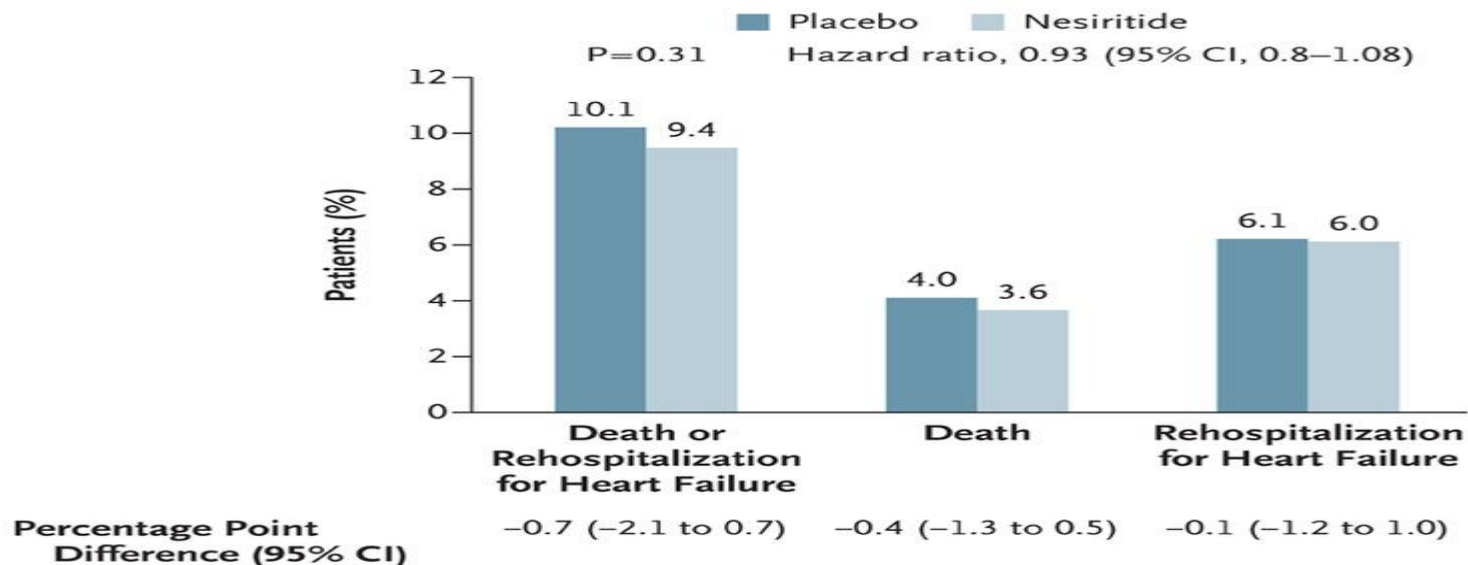
RESULTS Patients randomly assigned to nesiritide, as compared with those assigned to placebo, more frequently reported markedly or moderately improved dyspnea at 6 hours (44.5% vs. 42.1%, $P=0.03$) and 24 hours (68.2% vs. 66.1%, $P=0.007$), but the prespecified level for significance ($P\leq 0.005$ for both assessments or $P\leq 0.0025$ for either) was not met. The rate of rehospitalization for heart failure or death from any cause within 30 days was 9.4% in the nesiritide group versus 10.1% in the placebo group (absolute difference, -0.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], -2.1 to 0.7 ; $P=0.31$). There were no significant differences in rates of death from any cause at 30 days (3.6% with nesiritide vs. 4.0% with placebo; absolute difference, -0.4 percentage points; 95% CI, -1.3 to 0.5) or rates of worsening renal function, defined by more than a 25% decrease in the estimated glomerular filtration rate (31.4% vs. 29.5%; odds ratio, 1.09; 95% CI, 0.98 to 1.21; $P=0.11$).

CONCLUSIONS Nesiritide was not associated with an increase or a decrease in the rate of death and rehospitalization and had a small, nonsignificant effect on dyspnea when used in combination with other therapies. It was not associated with a worsening of renal function, but it was associated with an increase in rates of hypotension. On the basis of these results, nesiritide can not be recommended for routine use in the broad population of patients with acute heart failure. (Funded by Scios; ClinicalTrials.gov number, [NCT00475852](#). opens in new tab.)

A Self-Assessed Change in Dyspnea at 6 and 24 Hours



B Death from Any Cause or Rehospitalization for Heart Failure at 30 Days



Changes in Dyspnea at 6 and 24 Hours and the Primary Clinical End Points at 30 Days.

Table 2. Primary and Secondary Clinical End Points and Safety End Points through Day 30.*

End Point	Nesiritide (N = 3496)	Placebo (N = 3511)	Percentage-Point Difference or Odds Ratio (95% CI)†	P Value
Primary clinical end points				
Death from any cause or rehospitalization for heart failure — no./total no. (%)	321/3423 (9.4)	345/3413 (10.1)	−0.7 (−2.1 to 0.7)	0.31
Death from any cause	126/3490 (3.6)	141/3499 (4.0)	−0.4 (−1.3 to 0.5)	
Rehospitalization for heart failure	204/3422 (6.0)	208/3411 (6.1)	−0.1 (−1.2 to 1.0)	
Secondary clinical end points				
Persistent or worsening heart failure or death from any cause through hospital discharge — no./total no. (%)	147/3459 (4.2)	165/3462 (4.8)	−0.6 (−1.5 to 0.5)	0.30
Days alive and out of hospital through day 30	20.9±6.9	20.7±7.1	0.2 (−0.13 to 0.53)	0.16
Rehospitalization or death from cardiovascular causes — no./total no. (%)	372/3423 (10.9)	402/3415 (11.8)	−0.9 (−2.4 to 0.6)	0.24
Safety end points				
Death from cardiovascular causes — no./total no. (%)	112/3498 (3.2)	124/3509 (3.5)	−0.3 (−1.2 to 0.5)	0.44
Sudden death from cardiac causes — no./total no. (%)	19/3324 (0.6)	16/3327 (0.5)	0.1 (−0.3 to 0.4)	0.61
Hypotension — no./total no. (%)	930/3498 (26.6)	538/3509 (15.3)	11.3 (9.4 to 13.1)	<0.001
Asymptomatic	748/3498 (21.4)	436/3509 (12.4)	9.0 (7.2 to 10.7)	<0.001
Symptomatic	250/3496 (7.2)	141/3509 (4.0)	3.2 (2.1 to 4.2)	<0.001
>25% decrease in estimated GFR from study-drug initiation — no./total no. (%)	1032/3289 (31.4)	968/3278 (29.5)	1.09 (0.98 to 1.21)	0.11
Baseline estimated GFR <60 ml/min/1.73 m ²	484/1714 (28.2)	449/1717 (26.2)	1.11 (0.96 to 1.3)	0.16
Baseline estimated GFR ≥60 ml/min/1.73 m ²	548/1575 (34.8)	519/1561 (33.2)	1.07 (0.92 to 1.24)	0.38

* Plus-minus values are means ±SD. CI denotes confidence interval, and GFR glomerular filtration rate.

† Data shown are percentage-point differences, with the exception of data for >25% decrease in estimated GFR from study-drug initiation, for which the data shown are odds ratios.

Advances in Heart Failure

Targeting the Kidney in Acute Heart Failure: Can Old Drugs Provide New Benefit?

Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (ROSE AHF) Trial

Horng H. Chen, MBBCh; Omar F. AbouEzzeddine, MD; Kevin J. Anstrom, PhD;
Michael M. Givertz, MD; Bradley A. Bart, MD; G. Michael Felker, MD;
Adrian F. Hernandez, MD; Kerry L. Lee, PhD; Eugene Braunwald, MD;
Margaret M. Redfield, MD; for the Heart Failure Clinical Research Network

(Circ Heart Fail. 2013;6:1087-1094.)

© 2013 American Heart Association, Inc

ADHF + Renal Dysfunction (eGFR 15 to 60 ml/min/1.73m²)
Enrolled ≤ 24 hours after Admission
N = 360

Open; 1 to 1 randomization

Nesiritide Strategy
N = 180

Dopamine Strategy
N = 180

Double-blind; 2 to 1 randomization

Double-blind; 2 to 1 randomization

**Low Dose*
Nesiritide
(72 hours)**
N = 120

Placebo
N = 60

Placebo
N = 60

Pooled Placebo (N=120)

**Low Dose†
Dopamine
(72 hours)**
N = 120

Co-Primary Endpoints

Enrollment to 72 hours: Change in Cystatin-C
Enrollment to 72 hours: Cumulative Urine Volume

Results

A total of 360 patients across 26 sites in North America were enrolled. The median age of the study population was 70 years, median ejection fraction was 33% and the patients had moderate to severe renal dysfunction with a median estimated GFR of 42 ml/min/1.73m². Overall, there were no significant differences in either the co-primary endpoints of 72-hour cumulative urine volume or the change in cystatin-C from baseline to 72 hours when comparing low-dose dopamine or low-dose nesiritide to placebo. Furthermore, there were no significant differences between the groups in other secondary endpoints assessing for decongestion or renal function, such as change in plasma creatinine, weight, NT-pro BNP from baseline to 72 hours and dyspnea visual analog scale area under the curve from randomization to 72 hrs. At 60 days, there were also no significant differences between both treatment groups compared to placebo in terms of death, serious adverse events and heart failure related visits or hospitalization. There were also no significant differences in mortality between both groups and placebo at 180 days.

ΙΝΟΤΡΟΠΑ

- Η χρήση ινóτροπων φαρμάκων στον τύπο 1 του καρδιονεφρικού συνδρόμου, παρά την θετική επίδραση σε ορισμένα σημεία περιορίζεται λόγω της μη αποτελεσματικότητάς τους στην μακροχρόνια επιβίωση και την έλλειψη μελετών.

ROSE-AHF trial

ADHF + Renal Dysfunction (eGFR 15 to 60 ml/min/1.73m²)
Enrolled ≤ 24 hours after Admission
N = 360

Open; 1 to 1 randomization

Nesiritide Strategy
N = 180

Dopamine Strategy
N = 180

Double-blind; 2 to 1 randomization

Double-blind; 2 to 1 randomization

**Low Dose*
Nesiritide
(72 hours)**
N = 120

Placebo
N = 60

Placebo
N = 60

Pooled Placebo (N=120)

**Low Dose†
Dopamine
(72 hours)**
N = 120

Co-Primary Endpoints

Enrollment to 72 hours: Change in Cystatin-C
Enrollment to 72 hours: Cumulative Urine Volume

Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results from the Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (ROSE AHF)

Siu-Hin Wan, MD¹, Susanna R. Stevens, MS², Barry A. Borlaug, MD¹, Kevin J. Anstrom, PhD², Anita Deswal, MD³, G. Michael Felker, MD⁴, Michael M. Givertz, MD⁵, Bradley A. Bart, MD⁶, W.H. Wilson Tang, MD⁷, Margaret M. Redfield, MD¹, and Horng H. Chen, MBBCh¹

¹Mayo Clinic, Rochester, MN

²Duke Clinical Research Institute, Durham, NC

³Michael E. DeBakey VA Medical Center and Baylor College of Medicine, Houston, TX

⁴Duke University Medical Center and Duke Heart Center, Durham, NC

⁵Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

⁶Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN

⁷Cleveland Clinic, Cleveland, OH

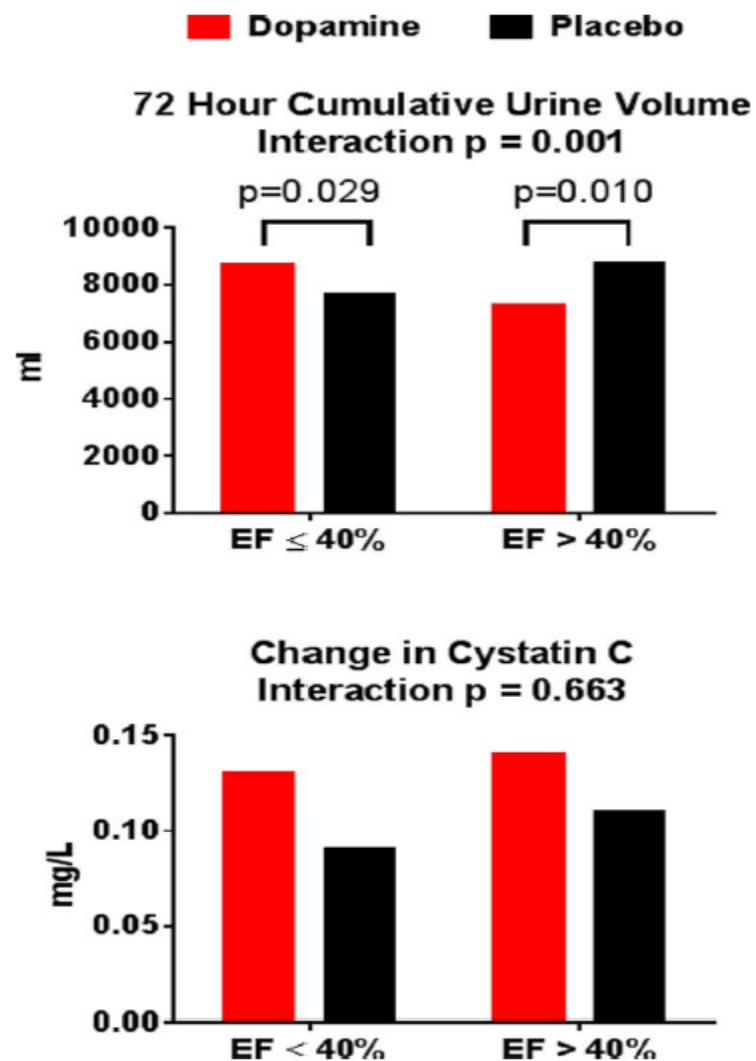


Figure 1.
Co-Primary Endpoints in Dopamine Strategy according to Ejection Fraction Group
Before imputation, 13 had missing urine volume and 36 had missing cystatin C.

Αναστολή RAAS σε χρόνια CRS

- *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ARBs*
- *Neprilysin/Renin-Angiotensin Inhibitors*
- *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*
- *β -Adrenergic Blockers*

- Στην χρόνια νεφρική νόσο και στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (**καρδιονεφρικό τύπου 2 και 4 αντίστοιχα**) έχει μελετηθεί πολύ καλά η χρήση αναστολέων του άξονα P-A-A, οι οποίοι έχουν δείξει καρδιονεφρική προστασία. Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών μεγαλύτερη σειρά μελετών εμφανίζει η εναλαπρίλη (CONSENSUS, SOLVD).

***Angiotensin-Converting Enzyme
Inhibitors/ARBs***

Table 4. Evidence Table of Outcomes in HF in Subjects With CKD Treated With ACE Inhibitors

Study	n	Study Design	Population	CKD	Concomitant Therapy	Baseline Renal Function	Outcome in CKD Group
CONSENSUS ¹⁶⁰⁻¹⁶²	235	RCT, enalapril vs placebo	Patients with NYHA class IV HF	Excluded: GFR <30 mL/min per 1.73 m ² CKD: 55% have Cr >1.58 mg/dL	MRA 42% Digoxin 93% β-Blocker 3%	Cr 1.45 mg/dL GFR ≈47 mL/min per 1.73 m ²	Mortality: NS
SOLVD Treatment ^{154,163}	2569	RCT, enalapril vs placebo	HFrEF, EF ≤35%, symptomatic HF	Excluded: Cr >2.5 mg/dL CKD: CKD ≥3A (41%) CKD ≥3B (10%)	MRA 9% Digoxin 67% β-Blocker 8%	Cr 1.2 mg/dL	Mortality: CKD ≥2: NS HR, 0.88 (95% CI, 0.73–1.06) CKD ≥3B: NS HR, 0.76 (95% CI, 0.54–1.08) HHF: CKD ≥3A: HR, 0.59 (95% CI, 0.48–0.73) CKD ≥3B: HR, 0.69 (95% CI, 0.46–1.02)
SOLVD Prevention ¹⁶⁴	4228	RCT, enalapril vs placebo	LV dysfunction EF ≤35%, NYHA class I/II	Excluded: Cr >2.0 mg/dL	MRA 4% Digoxin 12% β-Blocker 35%	Cr 1.2 mg/dL	No CKD analysis
SAVE ^{165,166}	2183	RCT, captopril vs placebo	MI with LV dysfunction EF 31%	Excluded: Cr ≥2.5 mg/dL CKD: GFR ≥75 mL/min per 1.73 m ² : 37% GFR 75–60 mL/min per 1.73 m ² : 30% CKD3A: 24% CKD ≥3B: 9%	β-Blocker 35%	Cr 1.3 mg/dL	Mortality: HR, 0.79 (95% CI, 0.65–0.95) HF: HR, 0.69 (95% CI, 0.57–0.84) No subgroup HR in CKD NNT for MI, cardiovascular death, or HF: CKD vs non-CKD=9 vs 19
ATLAS ¹⁶⁷	3164; 405 not previously on ACE inhibitor	RCT, lisinopril high dose vs low dose	Symptomatic HF, EF ≤30%	Excluded: Cr 2.5 mg/dL CKD: Cr >1.5 31%	β-Blocker 11% Digoxin 67%	Cr 1.3 mg/dL	Adverse event in CKD: high dose vs low dose Hypotension: 31% vs 21.4% Renal dysfunction/hyperkalemia: 15.7% vs 10%
DIG Database ¹⁶⁸	1707 patients with CKD from DIG data set, 208 after match	Propensity score analysis of DIG trial data, ACE inhibitor vs no ACE inhibitor	Chronic HF with sinus rhythm, mean EF 28%	Excluded: Cr ≥2.5 mg/dL CKD: Cr ≥1.5 mg/dL for men and ≥1.3 mg/dL for women	Digoxin 47% MRA 12%	Cr 1.8 mg/dL GFR 40 mL/min per 1.73 m ²	All-cause mortality Not matched, adjusted: HR, 0.66 (95% CI, 0.49–0.90) Matched, adjusted: 0.58 (95% CI, 0.35–0.96)
Berger et al ¹⁶⁹	4573	Retrospective, ACE inhibitor or ARB vs no ACE inhibitor or ARB	Patients with CHF (Framingham criteria) with CKD	CKD: CKD1: 22% CKD2: 25% CKD3: 37% CKD4: 11% CKD5: 7%	β-Blocker 50% MRA 20%	NA	All-cause mortality: ACE inhibitor/ARB vs no ACE inhibitor Nondialysis CKD: 11% vs 41%, P=0.05 CKD2: 6.3% vs 8.6% CKD3: 5.4% vs 14% CKD4: 9.4% vs 18.5%
Ahmed et al ¹⁷⁰	1340	Retrospective, propensity-matched analysis, ACE inhibitor/ARB vs no ACE inhibitor/ARB	HFpEF with CKD	CKD: CKD ≥3 100%	β-Blocker 20% MRA 10%	Cr 1.7 mg/dL GFR 40 mL/min per 1.73 m ²	All-cause mortality: Not matched, adjusted: HR, 0.83 (95% CI, 0.72–0.96) Matched: HR, 0.82 (95% CI, 0.70–0.97)

Study	n	Study Design	Population	CKD	Concomitant Therapy	Baseline Renal Function	Outcome in CKD Group
Edner et al ¹⁷¹	2410	Prospective, propensity-matched analysis, ACE inhibitor (67%)/ARB (31%)/both 2% vs no ACE inhibitor/ARB	HFrEF, EF $\leq 39\%$ with CKD4	CKD ≥ 4 : 100%	β -Blocker 87% MRA 25% Digoxin 11%	GFR 23 mL/min per 1.73 m ²	All-cause mortality: Matched adjusted: HR, 0.83 (95% CI, 0.73–0.94) Overall adjusted: HR, 0.81 (95% CI, 0.73–0.91)
Gurwitz et al ¹⁷²	2414	HFrEF and HFpEF with chronic lung disease and CKD	HFrEF 32% HFpEF 68%	GFR <60 mL/min per 1.73 m ²	NA	NA	HFrEF: All-cause mortality: HR, 0.6 (95% CI, 0.4–0.9) HHF: HR, 0.43 (95% CI, 0.28–0.67) HFpEF: All-cause mortality: HR, 0.5 (95% CI, 0.3–0.8) HHF: HR, 0.35 (95% CI, 0.18–0.68)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; ATLAS, Assessment of Treatment With Lisinopril and Survival; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; CONSENSUS, Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; Cr, creatinine; DIG, Digitalis Investigation Group; EF, ejection fraction; GFR, glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reserved ejection fraction; HHF, hospitalization for heart failure; HR, hazard ratio; LV, left ventricular; MI, myocardial infarction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NA, not applicable; NNT, number needed to treat; NS, not significant; NYHA, New York Heart Association; RCT, randomized controlled trial; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; and SOLVD, Study of Left Ventricular Dysfunction.

Table 5. Evidence Table of Outcomes in HF in Subjects With CKD Treated With ARBs

Study	n	Study Design	Population	CKD	Concomitant Therapy	Baseline Renal Function	Outcome in CKD Group
Val-HeFT ⁴⁸	5010	RCT, valsartan vs placebo	Symptomatic HF, EF <40%	Exclude: Cr >2.5 mg/dL CKD ≥2: 58% Proteinuria without CKD: 52%	β-Blocker 35% Digoxin 67%	GFR 58 mL/min per 1.73 m ²	All-cause mortality: HR, 1.01 (95% CI, 0.85–1.20)
CHARM-Overall ¹⁷³	7599	RCT, candesartan vs placebo	Symptomatic HF, EF <40%	Exclude: Cr >3 mg/dL CKD: Cr >2 mg/dL	β-Blocker 55% MRA 17%	NA	Hyperkalemia: Cr >2 vs <2: HR, 4.1 (95% CI, 2.4–7.3) Serious hyperkalemia: Cr >2 vs <2: HR, 3.5 (95% CI, 1.5–7.9)
HEAAL ¹⁷⁴	3846	High- vs low-dose losartan	Symptomatic HF, EF <40%, intolerance of ACE inhibitor	Exclude: Cr >2.5 mg/dL	ACE inhibitor 100% β-Blocker 72% MRA 38%	Cr 1.1 mg/dL	Death and HF admission GFR: <60 mL/min per 1.73 m ² : HR, 0.98 (95% CI, 0.85–1.13) 60–74: HR, 0.94 (95% CI, 0.78–1.14) >75: HR, 0.72 (95% CI, 0.60–0.86)
ELITE ¹⁷⁵	722	Captopril vs losartan	Symptomatic HF, EF <40%	Exclude: Cr >2.5 mg/dL	ACE inhibitor 100% β-Blocker 72%	Cr 1.2 mg/dL	Worsening renal function in all groups: 2% (–51% to 36%)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CHARM, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CKD, chronic kidney disease; Cr, creatinine; EF, ejection fraction; ELITE, Evaluation of Losartan in the Elderly; GFR, glomerular filtration rate; HEAAL, Heart failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NA, not applicable; RCT, randomized controlled trial; and Val-HeFT, Valsartan in Heart Failure.

Neprilysin/Renin-Angiotensin Inhibitors

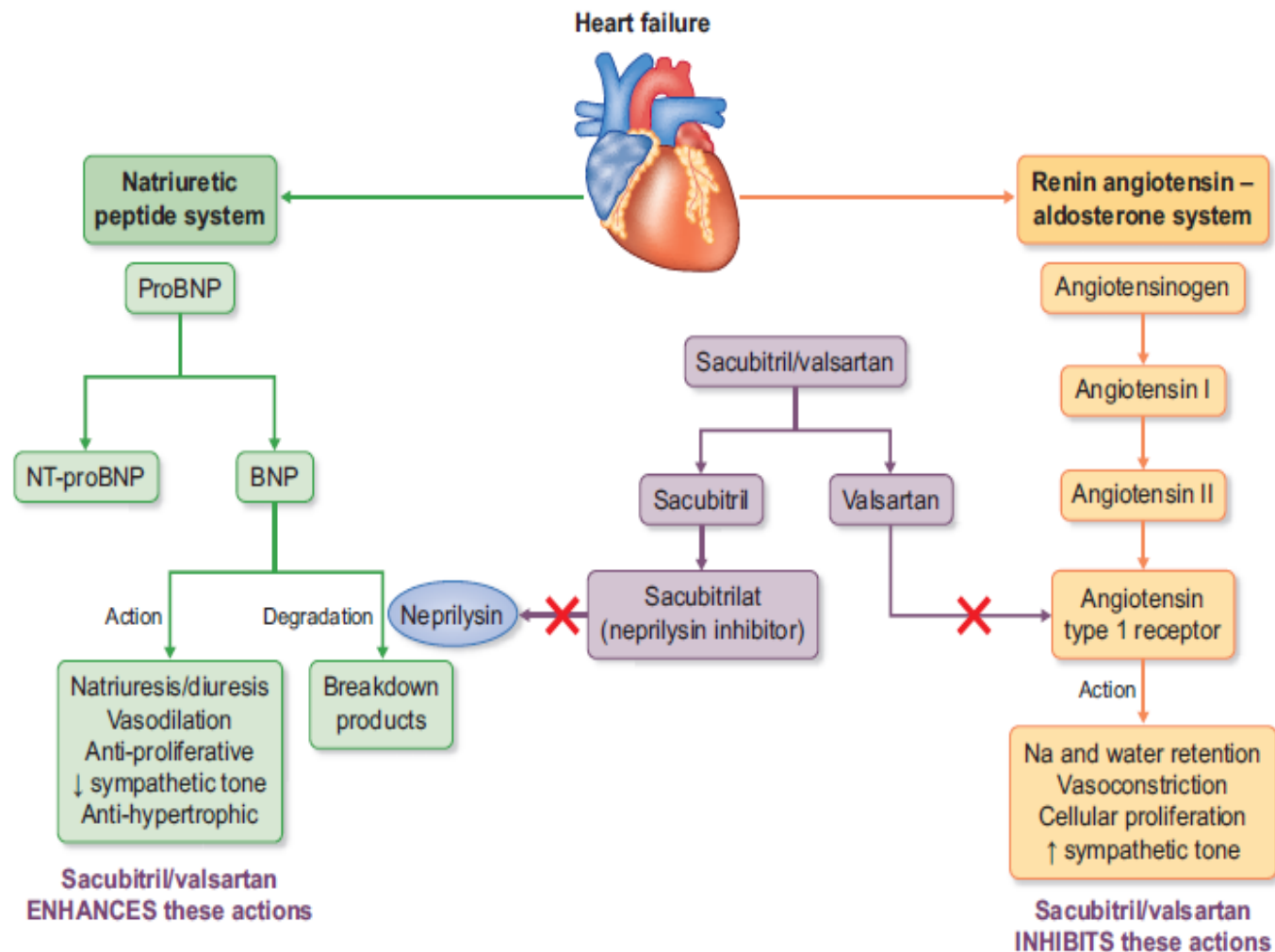


FIGURE 1: Effects of sacubitril/valsartan on vasoactive peptides.

Μελέτες σύγκρισης συνδυασμού αναστολέα RAAS και αγγειοδιασταλτικού (sacubitril/valsartan και omapatrilat) έναντι μόνο αναστολέα RAAS σε ασθενείς με HFrEF

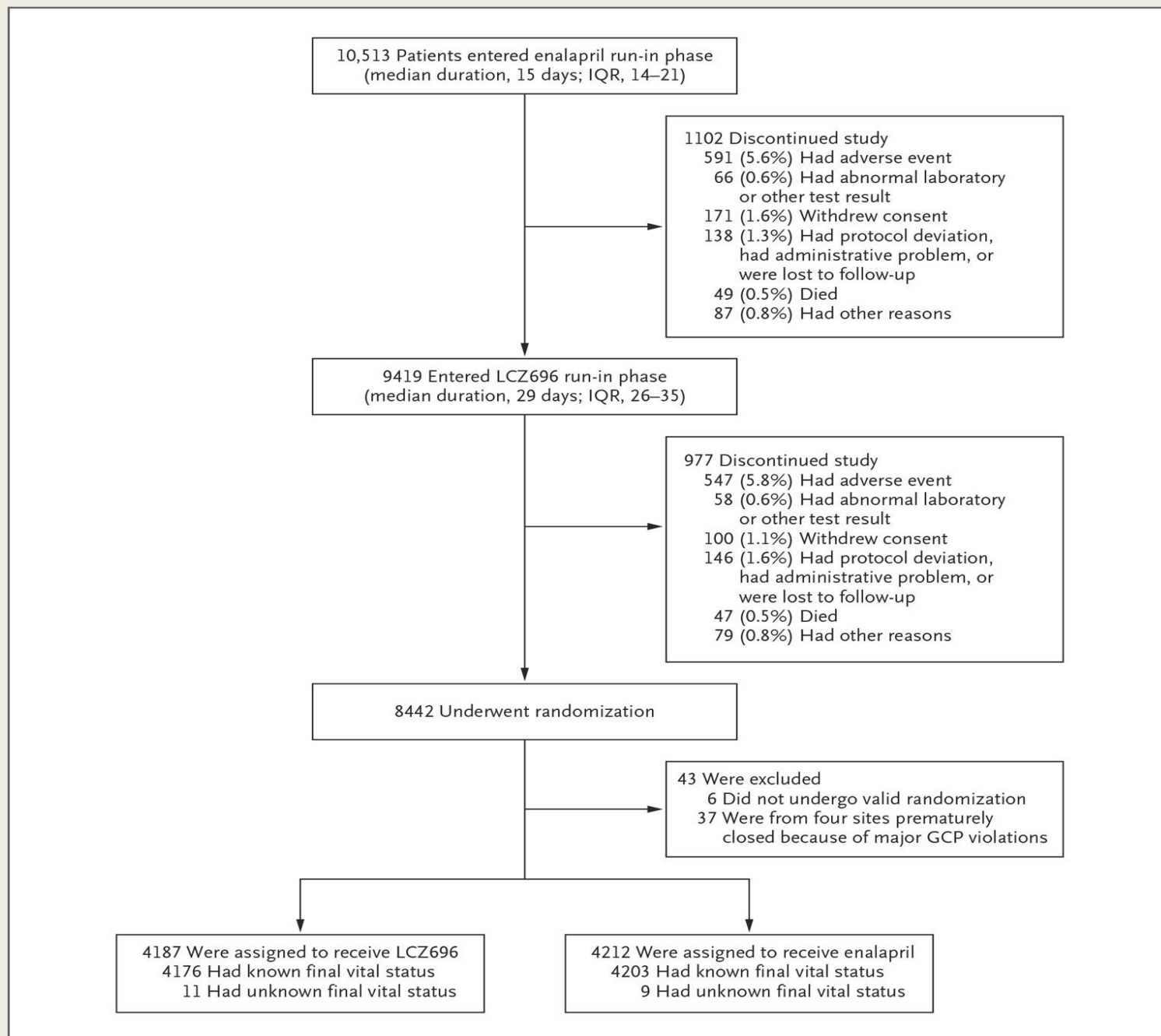
- **IMPRESS** (Inhibition of MetalloProtease by Omapatrilat in Randomized Exercise and Symptoms Study of Heart Failure, n=573)
- **OVERTURE** (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events trial, n=5770)
- **PARADIGM-HF** (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure, n=8399)

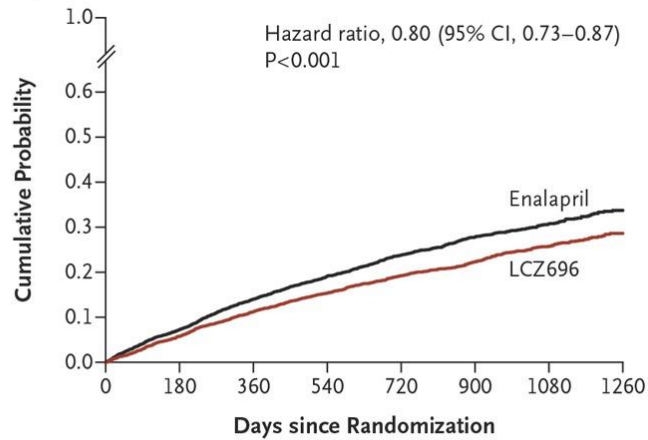
- Η σύνθετη έκβαση θανάτου ή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε σε όλες τις μελέτες στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό.
- Ο συνδυασμός έναντι μόνο ACE inhibitor συσχετίστηκε περισσότερο με υπόταση, αλλά λιγότερο με νεφρική δυσλειτουργία και υπερκαλιαιμία σε όλες τις μελέτες.

- **Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure**

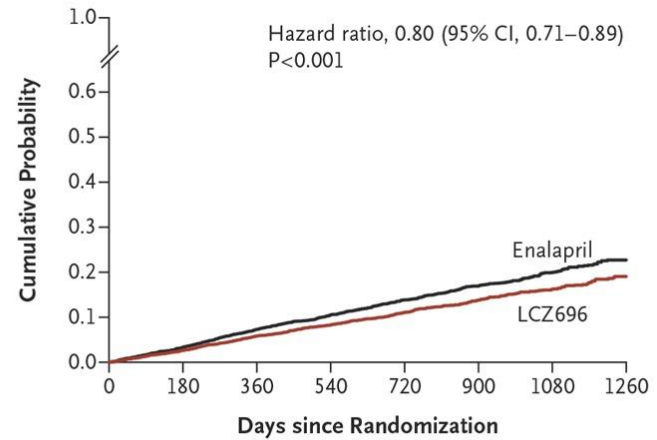
List of authors. John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D. for the **PARADIGM-HF** Investigators and Committees

N Engl J Med 2014; 371:993-1004

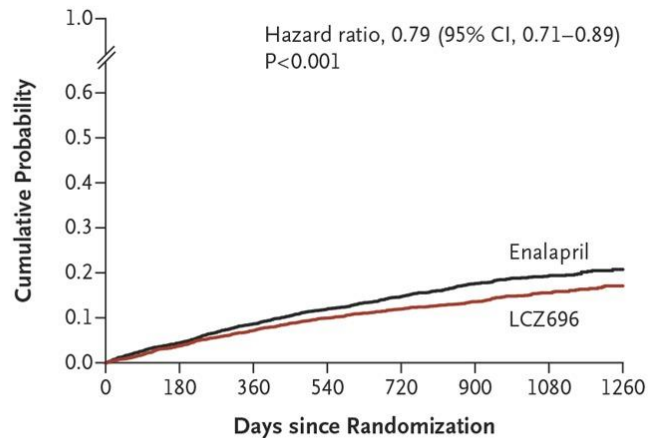


A Primary End Point**No. at Risk**

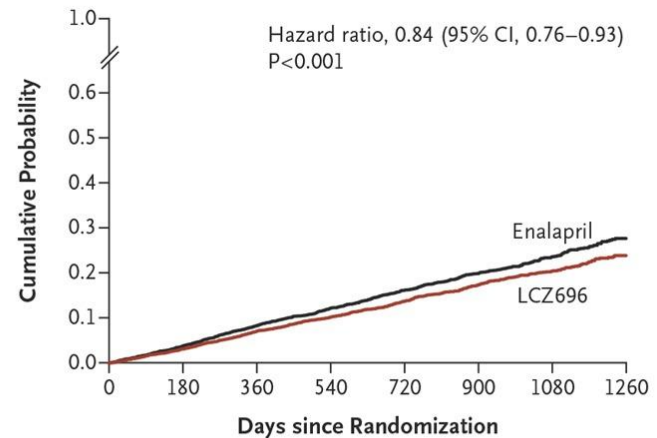
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

B Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

C Hospitalization for Heart Failure**No. at Risk**

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

D Death from Any Cause**No. at Risk**

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.*

Event	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

* Shown are results of the analyses of prespecified safety events at any time after randomization. The numbers of patients who permanently discontinued a study drug were as follows: for hypotension, 36 (0.9%) in the LCZ696 group and 29 (0.7%) in the enalapril group (P=0.38); for renal impairment, 29 (0.7%) and 59 (1.4%), respectively (P=0.002); and for hyperkalemia, 11 (0.3%) and 15 (0.4%), respectively (P=0.56).

† Angioedema was adjudicated in a blinded fashion by an expert committee.

- Σε υποανάλυση της PARADIGM-HF ο συνδυασμός οδήγησε σε χαμηλότερο βαθμό μείωσης του eGFR συγκριτικά με την εναλλαπρίλη, ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (CKD), παρά την ήπια αύξηση της πρωτεϊνουρίας.

PARAMOUNT μελέτη (Prospective Comparison of ARNI Versus ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction)

- 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 m² στην ομάδα LCZ696 έναντι 5,2 ml/min per 1,7 m² στην ομάδα της βαλσαρτάνης, $p=0.007$).

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs)

Table 6. Evidence Table of Outcomes in HF in Subjects With CKD Treated With MRAs

Study	n	Study Design	Population	CKD	Concomitant Therapy	Baseline Renal Function	Outcome in CKD Group
RALES ¹⁸⁴	1663	RCT, spironolactone vs placebo	HF, EF <35%	Exclude: Cr >2.5 mg/dL CKD: GFR <60 mL/min per 1.73 m ² (48%)	ACE inhibitor 94% Digoxin 78%	Cr 1.2 mg/dL	All-cause mortality: HR, 0.68 (95% CI, 0.56–0.84) Worsening renal function: spironolactone vs placebo 17% vs 7%
EMPHASIS-HF ¹⁸⁵	2737	Eplerenone vs placebo	HF, EF<35%	Exclude: GFR <30 mL/min per 1.73 m ² CKD: CKD >3a: 33%	ACE inhibitor 93% β-blocker 87%	GFR 71 mL/min per 1.73 m ²	HR, 0.66 (95% CI, 0.56–0.78) <u>No difference between subgroups with and without CKD</u>

β -Adrenergic Blockers

- Βελτιώνουν τη λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA και το κλάσμα εξώθησης,
- ανακουφίζουν από τα συμπτώματα,
- μειώνουν τις νοσηλείες και
- παρατείνουν την επιβίωση.

Class 1^A ένδειξη για HFrEF (AHA guidelines)

μετοπρολόλη και βισοπρολόλη (αναστολείς β_1 υποδοχέων)

καρβεδιλόλη (αναστολείς α_1 , β_1 και β_2 υποδοχέων)

MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Controlled **Randomized Intervention Trial in Chronic HF**)

- Τυχαιοποίησε 3991 ασθενείς με NYHA II-IV HF και EF<40% σε μετοπρολόλη έναντι placebo. Δευτερογενή ανάλυση που εστίασε στις δράσεις της μετοπρολόλης σε διαφορετικά επίπεδα eGFR (>60, 45-60, <45 ml/min per 1.73 m²) έδειξε σημαντική ωφέλεια σε όλες τις ομάδες. Η ωφέλεια ήταν πιο έκδηλη σε eGFR <45 ml/min per 1.73 m² με περίπου 60% μείωση σε **HHF** και **θνητότητα**.

SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure)

- Τυχαιοποιήθηκαν 2112 ασθενείς >70 ετών με HF, σε νεμπιβολόλη έναντο placebo.
- Το σύνθετο σημείο της συνολικής **θνητότητας** και των καρδιαγγειακών νοσοκομειακών **εισαγωγών** ήταν σημαντικά μειωμένο με νεμπιβολόλη.
- Αν και τα οφέλη της νεμπιβολόλης παρατηρήθηκαν σε όλα τα τεταρτημόρια του eGFR, η ωφέλεια στο κατώτερο eGFR group (<55 ml/min per 1.73 m²) δεν ήταν τόσο έκδηλη όσο στη MERIT-HF.

CIBIS-II Study (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)

- Τυχαιοποίησε 2647 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 **μετανάλυση 6 RCTs με β-αναστολείς** σε ασθενείς με CKD και HF έδειξε ότι οι β-αναστολείς σημαντικά μείωσαν τον κίνδυνο **συνολικής θνητότητας** και **καρδιαγγειακής θνητότητας** συγκριτικά με placebo.
- Ανεκτικότητα στους β-αναστολείς περιορίζεται από την κατακράτηση υγρών που επιπλέκει την καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία, υπόταση και κόπωση. MERIT-HF έδειξε παρόμοιες συχνότητες ανοχής σε όλα τα επίπεδα eGFR. Όμως στις post hoc αναλύσεις 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 m², αντίστοιχα.

Table 1. Effect of kidney function on the efficacy of established treatments for chronic HFrEF

Trial (ref)	Intervention (sample size)	Main eligibility criteria	Follow-up (years)	Primary outcome	Overall treatment effect (95% CI)	CKD subgroups (eGFR, mL/min/1.73 m ²)	Treatment effect in CKD	P for treatment × CKD interaction
ACEi								
SOLVD-TREATMENT [31]	Enalapril versus placebo (n = 2569)	LVEF ≤ 35%; NYHA I–IV; creatinine < 177 μmol/L	3.5	All-cause mortality	0.84 (0.74–0.95)	≥ 60 (n = 1466) < 60 (n = 1036)	0.82 (0.69–0.98) 0.88 (0.73–1.06)	0.62
β-blocker								
CIBIS-II [32]	Bisoprolol versus placebo (n = 2647)	LVEF ≤ 35%; NYHA III–IV; creatinine < 300 μmol/L	1.3	All-cause mortality	0.66 (0.54–0.81)	< 45 (n = 450) ≥ 45 < 60 (n = 669) ≥ 60 < 75 (n = 640) > 75 (n = 863)	0.71 (0.48–1.05) 0.69 (0.46–1.04) 0.53 (0.34–0.82) 0.64 (0.42–0.99)	0.81
MERIT-HF [33, 34]	Metoprolol versus placebo (n = 3991)	LVEF ≤ 40%; NYHA II–IV; 'significant' kidney disease	1	All-cause mortality	0.66 (0.53–0.81)	< 45 (n = 493) ≥ 45–≤ 60 (n = 976) > 60 (n = 2496)	0.41 (0.25–0.68) 0.68 (0.45–1.02) 0.71 (0.54–0.95)	0.095
SENIORS [35, 36]	Nebivolol versus placebo (n = 2128)	LVEF < 35% or hospitalization for decompensated HF; NYHA II–IV; creatinine < 250 μmol/L	1.75	All-cause mortality or CV hospital admission	0.86 (0.74–0.99)	< 55.5 (n = 704) 55.5–72.8 (n = 704) > 72.8 (n = 704)	0.84 (0.67–1.07) 0.79 (0.60–1.04) 0.86 (0.65–1.14)	0.442
Mineralocorticoid receptor antagonist								
RALES [37, 38]	Spirolactone versus placebo (n = 1663)	LVEF < 35%; NYHA III–IV; creatinine ≤ 221 μmol/L	2	All-cause mortality	0.70 (0.60–0.82)	< 60 (n = 792) ≥ 60 (n = 866)	0.68 (0.56–0.84) 0.71 (0.57–0.90)	N/A
EMPHASIS-HF [39]	Eplerenone versus placebo (n = 2737)	LVEF ≤ 35%; NYHA II; eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ²	1.75	CV death or hospitalization for HF	0.63 (0.54–0.74)	< 60 (n = 912) ≥ 60 (n = 1821)	N/A N/A	0.50
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor								
PARADIGM-HF [40]	Sacubitril/valsartan versus enalapril (n = 8442)	LVEF ≤ 40%; NYHA II–IV; eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ²	2.25	CV death or hospitalization for HF	0.80 (0.73–0.87)	< 60 (n = 3061) ≥ 60 (n = 5338)	N/A N/A	0.91
ICD								
MADIT II [41]	Prophylactic ICD versus conventional medical therapy (n = 1232)	LVEF ≤ 30%; NYHA III; eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m ²	2.67	All-cause mortality	0.69 (0.51–0.93)	< 35 (n = 80) 35–59 (n = 387) ≥ 60 (n = 756)	1.09 (0.49–2.43) 0.74 (0.48–1.15) 0.66 (0.43–1.02)	0.29
CRT								
CARE-HF [42]	CRT versus conventional medical therapy (n = 813)	LVEF ≤ 35%; NYHA III–IV;	1.5	Death from any cause or unplanned hospitalization for a major CV event	0.63 (0.51–0.77)	< 60 (n = 369) ≥ 60 (n = 370)	0.67 (0.50–0.89) 0.57 (0.40–0.80)	N/A

Data extracted from large trials where subgroup analysis by kidney function is available. NYHA, New York Heart Association; CV, cardiovascular; N/A, not available.

CRT	Strong	Strong	Absent
ICD	Strong	Strong	Weak
H-ISDN	Weak	Weak	Absent
Digoxin	Weak	Weak	Weak
Ivabradine	Moderate	Moderate	Absent
β -blocker	Strong	Strong	Moderate
MRA	Strong	Strong	Absent
ARNi	Strong	Strong	Absent
ACE inhibitor/ARB	Strong	Strong	Weak
Diuretics	Absent	Absent	Absent
	CKD 1 and 2	CKD 3	CKD 4 and 5

Figure 4. Relative levels of strength of evidence for goal-directed medical therapies in heart failure with reduced ejection fraction across varying stages of nondialytic chronic kidney disease (CKD).

ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; CRT, cardiac resynchronization therapy; H, hydralazine; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN, isosorbide dinitrate; and MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Implantable Cardioverter-Defibrillators in CKD

- Αντικρουόμενα δεδομένα για την ωφέλεια των ICDs σε ασθενείς με HF και CKD.
- Μειωμένη επιβίωση έχει καταγραφεί στην πρωτογενή πρόληψη ICDs σε CKD, όπως και συχνότερες επιπλοκές (λοιμώξεις, αιμορραγία, κεντρική φλεβική στένωση, τριγλωχινική ανεπάρκεια).

- Σε μετανάλυση 3 μελετών πρωτογενούς πρόληψης (MADIT I, MADIT-II, SCD-HeFT) ωφέλεια επιβίωσης υπήρχε σε GFR >60 ml/min per 1.73 m².
- Στην Cleveland Clinic CKD Registry (πρωτογενής πρόληψη ICDs σε μη αιμοκαθαιρόμενους) όφελος επιβίωσης υπήρχε σε GFR >30 ml/min per 1.73 m².
- Όμως μετανάλυση RCTs by Chen et al, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και HF που έλαβαν ICD, έδειξε βελτίωση της συνολικής, 2 ετών θνητότητας.

- Δεδομένου ότι ασθενείς με προχωρημένη CKD εξαιρέθηκαν από τις μεγάλες μελέτες καρδιαγγειακής θεραπείας με αποτέλεσμα έλλειψη ισχυρών δεδομένων ωφέλειας επιβίωσης, η απόφαση για τοποθέτηση ICD πρωτογενούς πρόληψης σε προχωρημένη και τελικού σταδίου CKD βασίζεται σε συννοσηρότητες, γενική κατάσταση και ποιότητα ζωής για να προσδιοριστεί η ισορροπία κινδύνου-οφέλους αυτών των συσκευών.

Cardiac Resynchronization Therapy

MIRACLE study (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)

- Εκτιμήθηκε θεραπεία με CRT σε HF, NYHA class III-IV και EF <35%.
- Βελτίωση NYHA class και EF και μείωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας σε eGFR >30 ml/min per 1.73 m².
- Επίσης σημαντική βελτίωση σε eGFR, σε baseline eGFR μεταξύ 30 και 59 ml/min per 1.73 m² (πιθανά από βελτίωση της αιμάτωσης και μείωση της φλεβικής συμφόρησης).

Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, Thomopoulos C, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Saplaouras A, Efremidis M, Sideris A. Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2017;33:417–423. doi: 10.1016/j.joa.2017.04.005

Σε μετανάλυση, 13 από 16 μελέτες έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο συνολικής θνητότητας, στατιστικά σημαντικό, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, που έβαλαν CRT. Πρόσθετα ασθενείς με baseline eGFR <60 ml/min per 1.73 m² είχαν αυξημένη συνολική θνητότητα συγκριτικά με ασθενείς με eGFR >60 ml/min per 1.73.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!