

新しい機序の慢性心不全治療薬と腎障害患者における使い方

向山政志

熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学

key words: 心腎症候群, ARNI (アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬), SGLT2 阻害薬, MR 拮抗薬, イバブラジン

要旨

近年、わが国における慢性心不全の有病率は増加を続け、その対策が急務となっている。2018年には「急性・慢性心不全診療ガイドライン」が発行され、左室駆出率の低下した心不全における標準治療薬として、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬ないし ARB）、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor; MR）拮抗薬、利尿薬の4種類が推奨されている。しかし、これらの治療にても十分な効果が得られない場合もしばしば経験され、とくに腎障害の合併（心腎症候群と呼ばれる）は治療抵抗性や予後悪化の最も重要な因子と考えられる。

最近、新しい機序の慢性心不全治療薬が登場し、注目を集めている。ARNIは、アンジオテンシン受容体遮断とともに、ナトリウム利尿ペプチド分解酵素のネプリライシンを阻害し、それらの増強効果をもたらす。臨床試験では心不全に対する良好な効果とともに、腎保護的に働く可能性が示された。糖尿病治療薬のSGLT2 阻害薬は、糖尿病のみならず非糖尿病患者の心不全に有用であることが示され、現在、一部の薬剤に心不全が適応追加された。またその腎保護作用も期待されている。さらに、新たな非ステロイド性のMR拮抗薬や、HCN チャネルを阻害するイバブラジンも登場し注目されている。今後、心腎連関を考慮した心不全病態の理解とそれに対する介入の考え方がより重要になるとともに、これらの薬剤を適切に使用することによって、腎不全合併を含めたより広い臨床応用が

期待される。

はじめに

現在わが国において、超高齢化社会の進行とともに慢性心不全患者数は増加の一途をたどり、医療経済的にも重要な課題となっている。日本心臓財団によると、わが国での新規発症心不全患者は年間およそ35万人に達するとされており、「心不全パンデミック」とも称される。厚生労働省による人口動態統計においても、主な死因別にみた死亡率の年次推移において、心不全に代表される心疾患は2000年に入って常に増加を続け、悪性新生物に次ぐ第2位の位置を堅持している。

この流れとともに、慢性心不全の病態および治療に関する研究が進められ、同時に心不全の診療ガイドラインが作成・改訂されてきた。わが国では2018年、それまでの「慢性心不全」と「急性心不全」とに分けて作られてきたガイドラインを統一し、「急性・慢性心不全診療ガイドライン」として発行された。その中ではわが国でのエビデンスや実臨床の経験も取り入れ、より実地診療に役立つガイドラインとして整備された。腎障害を伴う患者については「CKD・心腎症候群」の項で述べられている。しかし、透析患者を含むステージ4~5の高度腎機能障害患者については極端にエビデンスが少なく、まだ十分なコンセンサスが得られていないのが実情である。

そのような中、最近新しい機序の慢性心不全治療薬が登場してきた。本稿では、これらに焦点を当てながら、特に腎機能障害時の使い方について概説する。

1 慢性心不全の病態と薬物療法

1-1 慢性心不全の病態と分類

心不全とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される¹⁾。このように心不全は種々の原因による臨床症候群であり、進行につれて無症候性から症候性に至るとともに寛解・増悪を繰り返す病態と理解され、ステージ分類の考え方が導入された(図1)。さらに、明らかな症状や兆候が出る以前からの早期治療介入の有用性が確認されている現在、急性・慢性の分類の重要性は薄れている¹⁾。

心不全の分類としては、左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)の程度で分け、LVEFが40%未満の場合をLVEFの低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)、LVEFが50%以上の場合をLVEFの保たれた心不全(HF with preserved ejection fraction; HFpEF)と分けるのが一般的である¹⁾。さらに、LVEFが40%以上50%未満をHF with mid-range EF (HFmrEF)ということ

がある。これらは心不全の重症度を意味するのではなく、HFpEFの予後はHFrEFと比較してほぼ変わらないと報告されている¹⁾。また、HFpEFは全心不全患者の半数あるいはそれ以上を占め、高齢化とともにさらに増加すると考えられており、今後一層重要性が増すと思われる。

1-2 心不全の経過と標準的薬物療法

心不全の経過は多くの場合、慢性・進行性である。大多数の心不全は急性心不全として発症するが、代償化されて慢性心不全(ステージC心不全ステージ)に移行する¹⁾。その後は慢性に進行するが、急性増悪を反復することにより徐々に重症化していき、ステージDへと進展する(図1)。心不全は病態生理学的には神経内分泌因子の調節破綻が重要であり、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(rein-angiotensin-aldosterone; RAA)系が活性化して左室拡大や収縮力低下、すなわち左室リモデリングが生じると考えられ、したがって、これら神経内分泌系を阻害して左室リモデリングを抑制することが治療の中心となっている¹⁾。心不全の治療では予防の段階(ステージB)から連続的に行う必要があるが、慢性心不

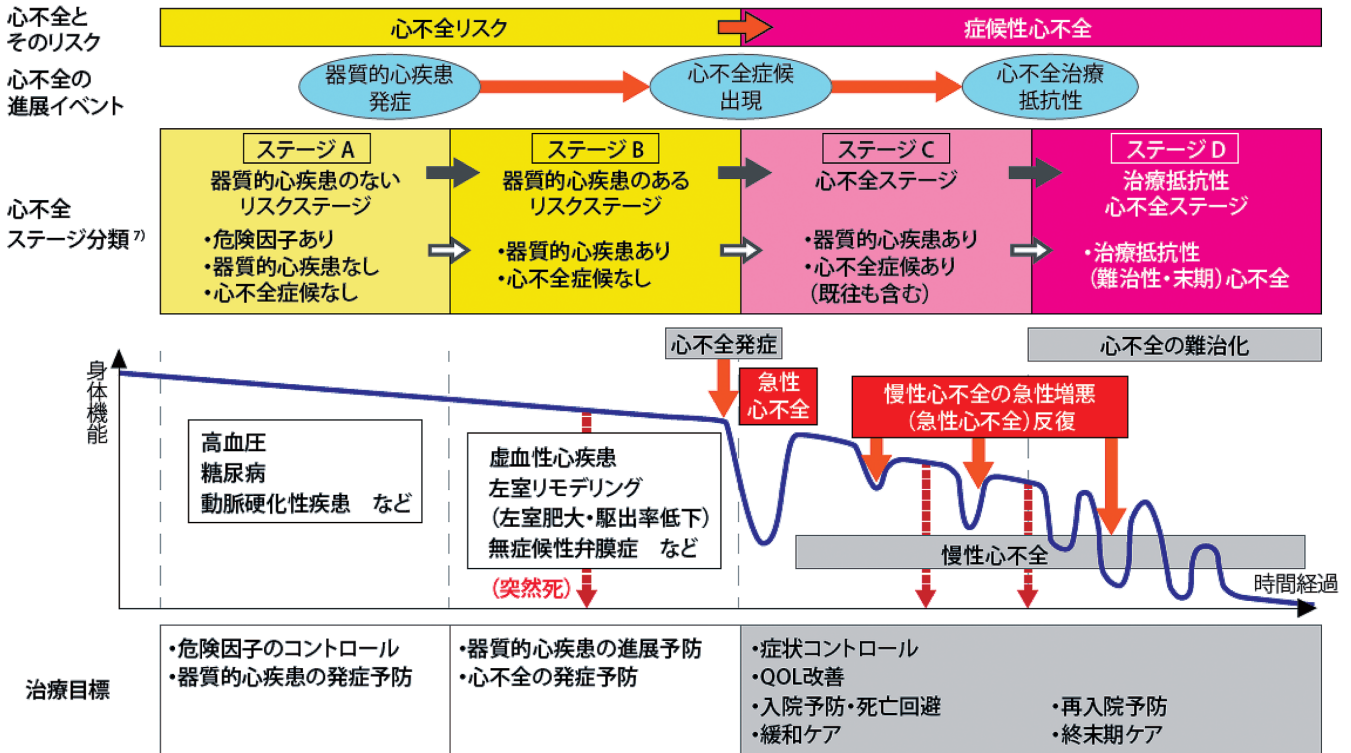


図1 心不全とそのリスクの進展ステージ
(文献1より引用)

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬				
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A	I
ARB				
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A	I
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2	II
β遮断薬				
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A	I
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A	II
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
MRA				
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF<35%の患者に対する投与	I	A	A	I
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬				
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1	III

図2 HFrEFにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル
MRA：MR拮抗薬
(文献1より引用，推奨クラスIについてのみ抜粋)

全の薬物療法としてはステージCが重要であり，これまで主にHFrEFに対して多くの臨床試験が行われてきた。

現在，HFrEFにおける標準治療薬として最も推奨されているものは，レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬，すなわちアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬ないしアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）のいずれか，および β 遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor; MR）拮抗薬，さらに利尿薬の4種類である¹⁾（図2）。ACE阻害薬は禁忌を除くすべての患者に対して投与が推奨され，ARBはACE阻害薬に忍容性のない患者に投与するとされている。また，利尿薬はループ利尿薬を基本としてうっ血に基づく症状を有する患者に投与するとされ，単独で十分な利尿が得られない場合はサイアザイド系利尿薬，ないしバソプレシンV₂受容体拮抗

薬（トルバプタン）の併用を試みてもよいとしている。しかし，利尿薬は心不全の症状を軽減するものの，予後改善のエビデンスはなく（ループ利尿薬ではむしろ悪化），Minds推奨グレードではC1となっている¹⁾。一方，HFpEFに対する薬物療法としては，これまで前向き介入研究で明確に予後改善効果が示されたものはなく，現段階では原疾患および心不全症状に対する治療が中心であり¹⁾，今後さらに研究の進展が必要である。

1-3 腎機能障害と心不全治療

心不全では腎機能低下を合併していることが多く，急性心不全・慢性心不全ともに腎機能低下が最も重要な予後規定因子となっている²⁾。また，慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）においても，心不全を含む心血管イベントが最も頻度の高い死亡原因である¹⁾。このような心臓病と腎臓病の双方向的な悪循環は心腎連関，または心腎症候群（cardio-renal syndrome）と称され³⁾，その臨床的重要性がますます注目されている。

CKD合併（蛋白尿を伴う）の高血圧治療において，RA阻害薬が第一選択であることは論をまたない。一方，CKD（推算糸球体濾過量[eGFR]<60 mL/分/1.73 m²）を合併した慢性心不全症例についてはエビデンスが少ないものの，大規模臨床研究のサブ解析などいくつかみられ，それらをもとに治療方針が定められた¹⁾。基本的にHFrEFの標準的薬物療法と大きな違いはなく，推奨クラスとエビデンスレベルが示されている（図3）。ただし，CKDステージ4~5については極端にエビデンスが少ないため，個々の症例の治療選択については主治医の裁量に委ねられるところが大きい。特に，ACE阻害薬やARBは，CKDステージ4~5の症例や高齢者では投与開始時に腎機能悪化や高カリウム血症をきたす危険性があるため，少量から開始するなど注意が必要である¹⁾。これらでは肝代謝の薬剤（ACE阻害薬の一部とARBのすべて）を選択することも重要である。また，MR拮抗薬（スピロラクソン，エプレレノン）についてもCKDステージ4~5でのエビデンスはほぼなく，高カリウム血症や腎機能悪化に注意を要する¹⁾。なお，エプレレノンは添付文書上，クレアチニンクリアランス30 mL/分未満の患者では禁忌となっている。

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CKD ステージ3 (eGFR 30~59 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	I	A	A	I
ACE阻害薬	I	A	A	I
ARB	I	B	A	II
MRA	I	A	A	I
ループ利尿薬	I	C	C1	VI
CKD ステージ4~5 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	IIa	B	B	II
ACE阻害薬	IIb	B	C1	III
ARB	IIb	C	C1	IVb
MRA	IIb	C	C2	V
ループ利尿薬	IIa	C	C1	VI

図3 CKD 合併心不全に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル (文献1より引用)

また、急性心不全や急性増悪時には、カルペリチド (ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド; hANP) が使用されることが多く、その腎保護作用を期待する考えもあるが、画一的に腎保護効果を示すか否かは結論が出ていない¹⁾。V₂受容体拮抗薬のトルバプタンもときに使用されるが、ステージ4を含む腎障害患者で比較的安全に使用できるとされている。このように、心不全薬物療法のガイドラインの整備が進む中、新たな薬剤が登場し注目を集めている。

2 アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

心臓ホルモンである心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) は、それぞれ主に心房と心室から分泌されて強力な利尿・Na利尿・血管拡張作用を発揮し、心保護的に作用する⁴⁾。これらの血中半減期は数分 (ANP)~20分程度 (BNP) と短く、クリアランス受容体を介した代謝とともに、中性エンドペプチダーゼ 24.11 (neutral endopeptidase; NEP) あるいはネプリライシン (nepilysin) と呼ばれる酵素による分解が重要である⁵⁾。これまで、分解系を標的とし内因性 ANP, BNP を増強する創薬が試みられて

きたが、臨床応用には至らなかった。

サクビトリルバルサルタン (sacubitril/valsartan, LCZ696) は、1分子中に NEP 阻害薬のプロドラッグであるサクビトリル (AHU-377) と ARB のバルサルタンを 1:1 で結合させた化合物で、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬 (ARNI) と呼ばれる新規薬剤である。NEP 阻害による ANP・BNP 増強効果とともに、カウンター作用として亢進する (一部 angiotensin II の分解抑制も関与する) RA 系の活性化を ARB によって阻害する⁶⁾ (図4)。

ARNI はもともと降圧薬として開発され、8週間の治験期間中に心配された血管浮腫はなく、ARB の効果を上回る良好な成績が示された⁷⁾。一方、これとほぼ並行して行われた HFrEF を対象とした治験 (PARADIGM-HF 試験) において、ACE 阻害薬と比べ明らかな生命予後改善効果が認められた⁸⁾。そのため、この後は心不全治療薬として開発が進められ、まず欧米において HFrEF への適応が認められた。現在、欧米のガイドラインでは、標準治療でなお症状が認められる HFrEF 患者でクラス I の治療薬として推奨されている。

一方、HFpEF を対象とした PARAGON-HF 試験では、心不全入院は ARNI 群でバルサルタン群に比し低下傾向を示したものの、心血管死と合わせた複合エンドポイントの発生率はわずかに有意差に及ばなかった⁹⁾。なお、サブグループ解析では、女性、CKD 群 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²)、また LVEF ≤ 57% の群では ARNI 群で有意に良好であった⁹⁾。わが国では適応承認のための PALALLEL-HF 試験の結果を受け、2020年、標準治療を受けている慢性心不全 (HFrEF, HFpEF) 患者で RA 系阻害薬からの切り替えとして認可された。

腎機能障害での ARNI の使い方については、添付文書上慎重投与となっており、CKD ステージ 4~5 ではほぼデータがない (上記の治験では eGFR 30 未満を除外)。しかし注目すべきデータとして、PARADIGM-HF 試験腎サブ解析の結果 (開始時平均 eGFR 70 mL/分/1.73 m², 33% が CKD 群)、ARNI 群がエナラプリル群に比して eGFR の経時的悪化を有意に抑制することが示された¹⁰⁾。一方、尿アルブミン排泄は ARNI 群で軽度上昇がみられた。また、心血管系複合エンドポイントにおける ARNI の優位の効果は CKD の有無に関わらず認められ、さらに、絶対的リスク低下は CKD

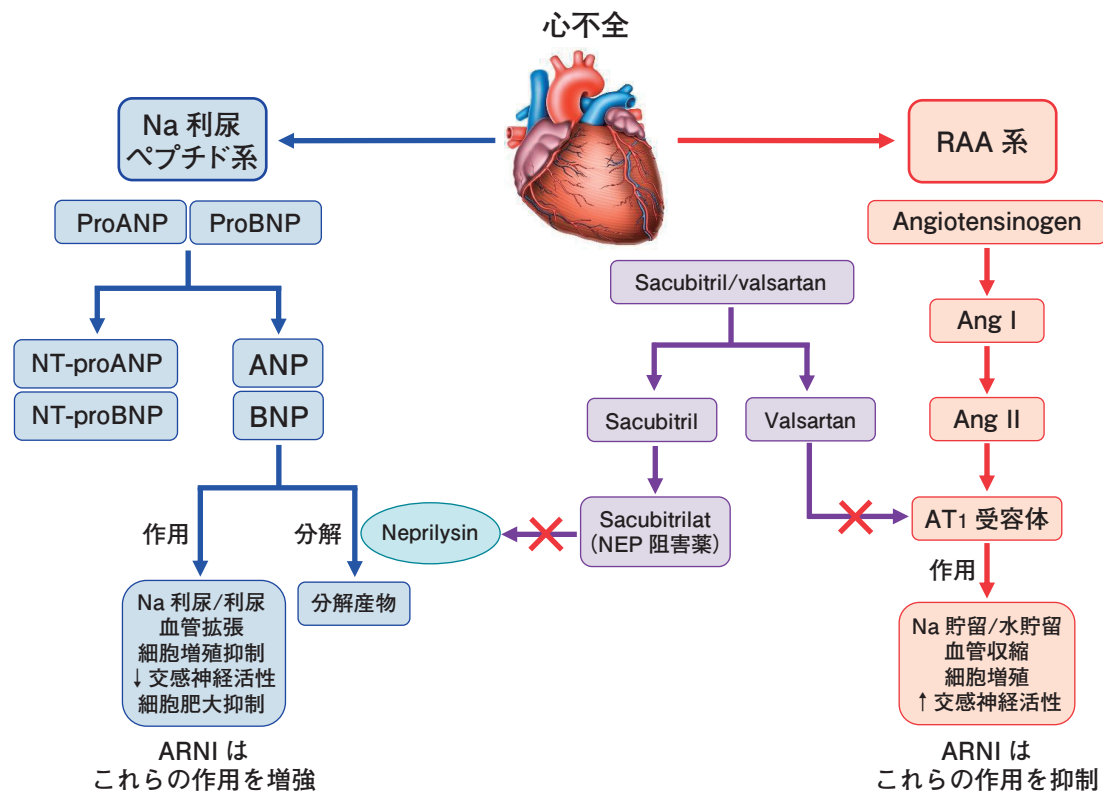


図4 ARNIの作用機序

RAA：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン，NEP：中性エンドペプチダーゼ
(文献6を参考に作図)

群でより大きかった (-3.7人/100人・年 vs. -2.1人/100人・年)¹⁰⁾。安全性には差異がなく、以上から、ARNIはむしろCKDステージ3では推奨される可能性がある。

最近、韓国から末期腎不全におけるARNI使用の予備的検討結果が報告された。HF_rEF合併透析患者23人に対して平均4.5カ月間ARNIを投与し、4人で収縮期血圧<100mmHg、1人で眩暈を認めるも脱落例はなく、安全に使用可能であったとしている¹¹⁾。今後さらに症例を増やして検証する必要があると思われる。

3 ナトリウム-グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬

糸球体から濾過されたブドウ糖は通常、近位尿管S1セグメントに存在するナトリウム-グルコース共輸送体 (sodium-glucose cotransporter; SGLT) 2でその約90%が再吸収され、残りの約10%がS3セグメントに存在するSGLT1で再吸収される。糖尿病ではこれらの再吸収量が増大することも知られている。SGLT2阻害薬は、この再吸収を阻害して血糖低下をきたす薬剤である。

米国食品医薬品局 (FDA) が新規の糖尿病治療薬の承認に心血管アウトカム試験の実施を課したのが契機となり、SGLT2阻害薬を含む薬剤の大規模臨床試験の結果が報告されるようになった。対象者は心血管高リスク2型糖尿病患者であり、必ずしも心不全患者とは限らないが、複数の重要な知見がもたらされた¹⁾。なかでも、エンパグリフロジン (EMPA-REG OUTCOME試験)¹²⁾、およびカナグリフロジン (CANVAS試験)¹³⁾は、心血管高リスク2型糖尿病患者の心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中からなる複合主要心血管イベントおよび心不全入院を明らかに低下させた。この知見をもとに、心不全合併糖尿病の治療にSGLT2阻害薬を優先的に使用している (図5)。また、これらの試験の腎サブ解析において、経時的なeGFRの低下が有意に軽減すると報告された。さらに、引き続いて実施された顕性アルブミン尿を伴う2型糖尿病性腎症患者 (eGFR 30~90) を対象としたCREDENCE試験では、カナグリフロジン群で末期腎不全・血清クレアチニン倍化・腎死または心血管死からなる複合主要腎イベントが明らかに抑制された¹⁴⁾。

このようなSGLT2阻害薬の腎保護・心保護作用は

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチ	I	A	A	I
SGLT2阻害薬 (エンバグリフロジン*, カナグリフロジン**)	IIa	A	B	II
チアゾリジン薬	III	A	D	I

図5 心不全を合併した糖尿病に対する治療の推奨とエビデンスレベル

- * EMPA-REG OUTCOME 試験 (エンバグリフロジン)¹²⁾では、全例が心血管病既往例であった。
 - ** CANVAS 試験 (カナグリフロジン)¹³⁾では、全体の34%が心血管高リスク一次予防症例で、66%が心血管病既往例であった。また同試験では、わが国未承認用量も含まれていた。
- (文献1より引用)

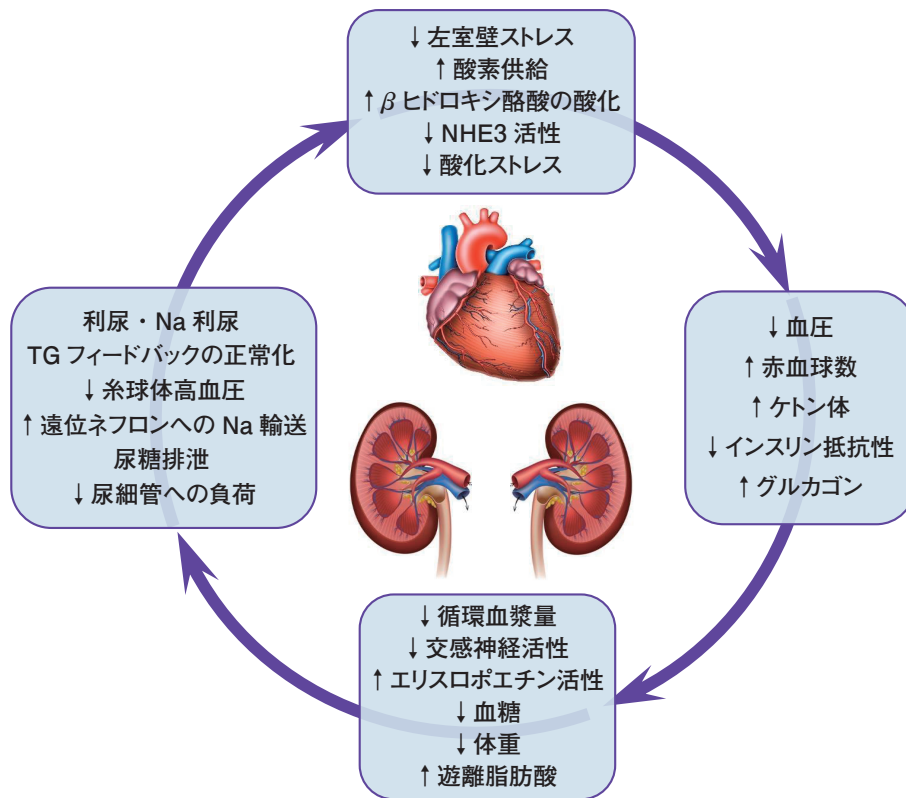


図6 心腎連関からみた SGLT2 阻害薬の作用機序と臓器保護の可能性

NHE3: Na⁺/H⁺交換輸送体3, TG フィードバック: 尿細管-糸球体フィードバック
(文献16を参考に作図)

class effect と考えられるが、その機序については血糖改善・インスリン抵抗性改善などの代謝を介した作用を超えて、様々な仮説が提唱されている。特に腎臓では、利尿・Na利尿作用、降圧作用、尿細管-糸球体フィードバックを介した糸球体内圧低下作用、尿細管上皮細胞の酸素需要減少と貧血改善による酸素供給増

大、抗炎症作用、心保護を介した腎血流増加作用など、多面的作用が考えられている¹⁵⁾。心保護に関しては、交感神経活性抑制やケトン体増加を含め、心腎連関の観点からみた多面的効果の可能性が提唱されている¹⁶⁾ (図6)。

このような効果が血糖に依存するか否かを検討する

ため、非糖尿病患者を対象とした治験も進められた。その結果、約6割が非糖尿病患者である HFrEF 患者を対象とした DAPA-HF 試験が実施され、心不全悪化・心血管死の複合主要イベントに対して糖尿病の有無に関係なく、ダパグリフロジン群で明らかな抑制効果（26% のリスク低下）を認めた¹⁷⁾。そしてわが国では2020年、ダパグリフロジンに慢性心不全の適応追加が承認された。さらに、エンパグリフロジンも非糖尿病 HFrEF 患者を対象とし、有意の左室機能改善効果を認めたと報告された¹⁸⁾。

一方、腎保護においても非糖尿病 1/3 を含む CKD 患者を対象とした治験（DAPA-CKD 試験、eGFR 25～75）が実施され、ダパグリフロジンは糖尿病の有無に関係なく、複合腎イベント抑制作用（プラセボに対して39% のリスク低下）を示す結果となった¹⁹⁾。特に、非糖尿病で50% のリスク低下、eGFR 45 未満でも37% のリスク低下がみられた。現在、SGLT2 阻害薬は脱水や尿路感染のリスクもあることから、高度腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73 m² 未満）では原則禁忌とされており、また血糖低下作用の観点から eGFR 45 未満の腎機能低下患者での使用については推奨されていない。今後、これらの知見を踏まえて、腎障害時における使用法が見直される可能性も考えられる。

4 その他の薬剤

4-1 新たな MR 拮抗薬

これまで、MR 拮抗薬としてスピロラクソンとエプレレノンが使用されてきたが、副作用や適制限などでやや使いづらい側面もあった。最近、非ステロイド構造を有する選択的 MR 拮抗薬が登場し、注目を集めている。

わが国で開発されたエサキセレノンは、適応は高血圧症のみであるが、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病では RA 系阻害薬への追加投与で有意の抗蛋白尿効果が認められた²⁰⁾。高血圧合併慢性心不全患者に関しても臨床試験が進められており、少数例ながら BNP 低下に有効であったという報告もある²¹⁾。また、現在治験中のフィネレノン（わが国では未発売）は、2型糖尿病ないし CKD を合併する HFrEF 患者を対象とした治験（ARTS-HF 試験）において、エプレレノンと比べてより有効に心不全マーカー NT-proBNP を低下させた²²⁾。最近、蛋白尿を伴う2型糖尿病 CKD 患

者約5,700人を対象とした試験（FIDELIO-DKD 試験、eGFR 25～75）が報告され、フィネレノンはプラセボに比し有意に CKD の進行を抑制するとともに、心不全入院を含む心血管イベントにも有効であった²³⁾。

このように、新たな MR 阻害薬は糖尿病ないし CKD 合併心不全に有用である可能性があり、今後の研究結果が注目される。ただし、エサキセレノンは eGFR 30 未満は禁忌となっており、フィネレノンを含め CKD ステージ 4～5 での有用性は不明である。

4-2 イバブラジン

イバブラジンは、洞結節において HCN チャネルを阻害することで心拍数を低下させ、心保護作用を発揮する新しいタイプの心不全治療薬である。欧米において、LVEF 35% 未満で心拍数 70 回/分以上の HFrEF 患者を対象とした SHIFT 試験で、有意に死亡および心不全入院を減少させた²⁴⁾。わが国では第 III 相臨床試験（J-SHIFT 試験）²⁵⁾に基づいて、β 遮断薬を含む標準治療下で心拍数 75 回/分以上が適応とされる。

イバブラジンは肝代謝が主なため、腎機能による調節は必要とされていない。しかし、透析患者は臨床試験に含まれていないため安全性は担保されておらず、今後の検討が必要である。

おわりに

わが国では超高齢化社会の到来とともに、「心不全パンデミック」の時代を迎えている。これまで多くの臨床試験において、慢性心不全患者の QOL 改善や長期予後に対する薬剤の効果が検証され、ガイドラインが整備されてきた。にもかかわらず、心不全患者は増加の一途を辿り、予後についてもまだ不十分といわざるを得ない。とりわけ、腎障害の合併は予後悪化に大きな影響をもたらす。一方、最近次々と上市された ARNI や SGLT2 阻害薬などの新しい機序の薬剤は、心不全に対する効果のみならず、腎保護の可能性も指摘されている。今後、心腎連関を考慮した心不全病態の理解とそれに対する介入の考え方がより重要になるとともに、腎不全患者を含めたより広い臨床応用が期待される。

利益相反自己申告

田辺三菱製薬（株）、中外製薬（株）、第一三共

(株)より講演料を、また中外製薬(株)、協和キリン(株)、アステラス製薬(株)、武田薬品工業(株)、第一三共(株)、鳥居薬品(株)、大塚製薬(株)、バイエル薬品(株)より奨学寄附金を受領している。

文 献

- 1) 日本循環器学会, 他: 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018.
- 2) Damman K, Valente MA, Voors AA, et al.: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455-469.
- 3) Ronco C, Haapio M, House AA, et al.: Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
- 4) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al.: brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.
- 5) Potter LR: Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011; 278: 1808-1817.
- 6) Haynes R, Zhu D, Judge PK, et al.: Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 558-564.
- 7) Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al.: Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-1266.
- 8) McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
- 9) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.: Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609-1620.
- 10) Damman K, Gori M, Glaggett B, et al.: Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Failure* 2018; 6: 489-498.
- 11) Lee S, Oh J, Kim H, et al.: Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Heart Failure* 2020; 7: 1125-1129.
- 12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- 13) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
- 14) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
- 15) Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al.: Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94: 26-39.
- 16) Tuttle KR, Brosius III FC, Cavender MA, et al.: SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 94-109.
- 17) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- 18) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al.: Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 243-255.
- 19) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446.
- 20) Ito S, Kashihara N, Shikata K, et al.: Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1715-1727.
- 21) Naruke T, Maemura K, Oki T, et al.: Efficacy and safety of esaxerenone in patients with hypertension and concomitant heart failure. *Hypertens Res* 2021; Jan. 8, published online, doi: 10.1038/s41440-020-00606-w.
- 22) Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al.: A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37: 2105-2114.
- 23) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
- 24) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
- 25) Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al.: Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure: J-SHIFT Study. *Circ J* 2019; 83: 2049-2060.