



* Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών σε ασθενείς με ΧΝΝ: Νεφροπροστατευτικές δράσεις και το πρόβλημα της υπερκαλιαιμίας

**Ε. Μέμμος¹
Α. Ιωάννου¹**

**Μ.-Ε. Αλεξάνδρου^{1,2}
Π. Σαραφίδης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρώτη γραμμή θεραπείας για την πρωτεϊνουρική διαβητική και μη διαβητική νεφροπάθεια είναι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) μέσω της χρήσης ενός ΑΜΕΑ ή ενός ΑΥΑ, καθώς αυτοί οι παράγοντες έχουν επανειλημμένα δείχτει να επιβραδύνουν την πρόοδο της νεφρικής νόσου σε μελέτες με σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς με ΧΝΝ θα συνεχίζουν να εμφανίζουν επιδείνωση της νεφρικής τους λειτουργίας παρά τον αποκλεισμό του ΣΡΑ, και για αυτό τον λόγο στην πορεία των ετών διερευνήθηκαν και άλλες επιλογές για την προστασία έναντι της νεφρικής βλάβης. Ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑ με έναν ΑΜΕΑ συν έναν ΑΥΑ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς ιδιαίτερα οφέλη, και έτσι έχει εγκαταλειφθεί. Από την άλλη πλευρά, λόγω του φαινομένου της διαφυγής της αλδοστερόνης και των καλά τεκμηριωμένων επιβλαβών αποτελεσμάτων αυτής στον νεφρικό ιστό, αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν μελετήσει τις επιδράσεις των ανταγωνιστών του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRAs) στη διαβητική και τη μη διαβητική νεφροπάθεια. Μελέτες που εξέτασαν την προσθήκη σπειρονολακτόνης ή/και επλερενόνης στην τρέχουσα θεραπεία με μονό αποκλεισμό του ΣΡΑ έδειξαν ότι οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της πρωτεϊνουρίας συγκριτικά με τη χορήγηση είτε εικονικού φαρμάκου είτε με διπλό αποκλεισμό του ΣΡΑ. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες με σκληρά νεφρικά τελικά σημεία για τη σπειρονολακτόνη και την επλερενόνη και ο σκεπτικισμός των θεραπόντων ιατρών σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ περιορίζει τη χρήση τους. Ένας μη στεροειδής MRA, η φινερενόνη, έχει επίσης δείξει δοσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές που εξετάζουν την επίδραση της φινερενόνης σε σκληρά καρδιαγγειακά και νεφρικά τελικά σημεία βρίσκονται σε εξέλιξη. Παράλληλα, δύο νέοι από του στόματος παράγοντες για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας ίσως επιτρέψουν εκτενέστερη χρήση των MRAs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των MRAs στην αλβουμινουρία και την πρωτεϊνουρία στη ΧΝΝ και αναλύει τις δυνατότητες της κλινικής χρήσης τους.

 **Λέξεις-κλειδιά:** MRAs, RAS, πρωτεϊνουρία, CKD, υπέρταση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ² Νεφρολογική Κλινική ΓΝΘ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 892030
• E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που πλήττει περισσότερο από το 10% των ενηλίκων στις ανεπτυγμένες κοινωνίες, ενώ το ποσοστό επίπτωσης της είναι περίπου 0,2% στον γενικό πληθυσμό^{1,2}. Η πιο συνηθισμένη συννοσηρότητα που συνοδεύει τη XNN είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η οποία εμφανίζεται σε περίπου 80% όλων των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, ενώ ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό είναι αξιοσημείωτα χαμηλότερος, αφού εμφανίζεται μόνο στο 30% περίπου των ενηλίκων³⁻⁵. Καθώς η XNN αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή και τη συνολική θνητότητα^{1,2,6}, η επιβράδυνση της εξέλιξης της XNN έχει σημασία και για την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος³. Η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα (urine albumin excretion, UAE), που ήταν γνωστή ως μικρολευκωματινουρία παλιότερα, ενώ τώρα ονομάζεται υψηλή λευκωματουρία (UAE μεταξύ 30-299 mg/ημερησίως), συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ η μακρολευκωματινουρία (που σήμερα ορίζεται ως πολύ υψηλή λευκωματουρία, UAE \geq 300 mg/ημέρα) συσχετίζεται όχι μόνο με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης προς το τελικό στάδιο της XNN¹.

Ο επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και η μείωση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα αναγνωρίζονται από καιρό ως κύριοι νεφροπροστατευτικοί παράγοντες, καθώς οι παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην ελάττωση της ΑΠ ή της πρωτεϊνουρίας έδειξαν ότι αυτές επιβραδύνουν τον ρυθμό της έκπτωσης του ρυθμού σπειροματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR)^{4,7-11}. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ), δηλαδή οι αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ), είναι οι κύριες τάξεις φαρμάκων με καθιερωμένες νεφροπροστατευτικές επιδράσεις στην πρωτεϊνουρική νεφρική νόσο^{10,11}. Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής για την Αξιολόγηση και τη Διαχείριση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) του 2012, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και υψηλή λευκωματουρία καθώς και οι διαβητικοί και

οι μη διαβητικοί ασθενείς με πολύ υψηλή λευκωματουρία πρέπει να λάβουν έναν ΑΜΕΑ ή έναν ΑΥΑ⁸.

Παρά τα αδιαμφισβήτητα νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα της χρήσης των ΑΜΕΑ και των ΑΥΑ, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν σαφώς ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που λαμβάνει αυτούς τους παράγοντες θα συνεχίσει να εμφανίζει εξέλιξη προς το τελικό στάδιο της XNN^{12,13}. Η αλδοστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του κυκλοφορούντος όγκου και της αρτηριακής πίεσης, ρυθμίζοντας την επαναρρόφιση του νατρίου και την αποβολή του καλίου στο άπω τμήμα του νεφρώνα. Όπως έχει αποδειχθεί, κατά τον μονό αποκλεισμό του ΣΠΑ, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα αυξάνονται ξανά 6-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας¹⁴. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως διαφυγή (breakthrough) της αλδοστερόνης. Τα αποτελέσματα πειραματικών και κλινικών μελετών έχουν αποδείξει ότι η αλδοστερόνη αποτελεί έναν σημαντικό μεσολαβητή της αγγειακής και νεφρικής βλάβης¹⁵. Έτσι έχει από μακρού εκφραστεί η υπόθεση ότι στην εξέλιξη της XNN με μονό αποκλεισμό μπορεί να ενέχεται αυτή η διαφυγή και αυξημένη δράση αλδοστερόνης.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs), επίσης γνωστοί και ως αναστολείς αλδοστερόνης ή ανταγωνιστές του υποδοχέα της αλδοστερόνης, έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και χρόνια για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού που οφείλεται σε αμφοτερόπλευρη υπερπλασία ή σε αδενώματα των επινεφριδίων που παράγουν αλδοστερόνη (σύνδρομο Conn) πριν από τη χειρουργική εκτομή των όγκων¹⁶. Οι δύο τύποι MRAs που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι κλασικοί στεροειδείς, συμπεριλαμβανομένης της μη εκλεκτικής σπειρονολακτόνης και της εκλεκτικής επλερενόνης. Εκτός από τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, μετά από σχετικές κλινικές δοκιμές, η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη έλαβαν σύσταση Κατηγορίας 1Α για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) λόγω της μείωσης της θνητότητας^{17,18}. Επίσης, οι MRAs έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικοί σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, σε παθήσεις όπως η κίρρωση του ήπατος και ο ασκίτης, όταν χρησιμοποιούνται σε

συνδυασμό με ένα διουρητικό της αγκύλης¹⁹⁻²¹. Από διάφορες μελέτες έχει επίσης φανεί ότι η σπειρονολακτόνη είναι η πλέον αποτελεσματική μεταξύ των αντιυπερτασικών παραγόντων δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης²². Ένας νεότερος, μη στεροειδής MRA, η φινερενόνη, φαίνεται να συνδυάζει τις ευεργετικές ιδιότητες του αποκλεισμού της αλδοστερόνης με μικρότερη αύξηση του καλίου στον ορό και εξετάζεται επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές²³. Σε αυτή την ανασκόπηση, συζητούνται διεξοδικά όλα τα μέχρι σήμερα στοιχεία που προκύπτουν από κλινικές μελέτες για τις νεφροπροστατευτικές ιδιότητες των MRAs, και πιο συγκεκριμένα οι επιδράσεις των παραγόντων αυτών στην πρωτεϊνουρία και την πτώση του GFR.

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΑΠΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΙΠΛΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΕ ΑΜΕΑ ΚΑΙ ΑΥΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν διερευνήσει την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων όσον αφορά «σκληρά» νεφρικά καταληκτικά σημεία και υποκατάστατες εκβάσεις (όπως είναι η εξέλιξη από μικρο- σε μακρο-λευκωματινουρία). Σημαντικές κλινικές δοκιμές σε διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, έχουν δείξει ότι η χρήση ΑΜΕΑ και ΑΥΑ μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο ή άλλη θεραπεία. Η πρώτη σχετική μελέτη, από το Collaborative Study Group, τυχαιοποίησε 409 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και κλινικά εμφανή νεφροπάθεια σε καπτοπρίλη ή placebo και έδειξε ότι η καπτοπρίλη συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου του πρωτεύοντος τελικού σημείου (διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού) κατά 43%, μείωση του σύνθετου τελικού σημείου του θανάτου, της ανάγκης για έναρξη αιμοκάθαρσης ή για μεταμόσχευση νεφρού κατά 50% και μείωση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα κατά 30%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο²⁴. Στη μελέτη RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), 1.513 συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2 και νεφροπάθεια κατανεμήθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν θεραπεία με λοσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο²⁵. Η λοσαρτάνη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο κατά 16% για την επίτευξη του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού,

της εξέλιξης της νεφρικής νόσου προς το τελικό στάδιο ή του θανάτου, ενώ ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (UACR) μειώθηκε κατά 35% σε αυτήν την ομάδα. Στη μελέτη IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Treatment), όπου 1.715 υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και κλινικά εμφανή νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ιρβεσαρτάνη, αμιλοδιπίνη ή εικονικό φάρμακο, η ιρβεσαρτάνη έδειξε ευνοϊκή επίδραση στο πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο του χρόνου έως την εμφάνιση διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, εξέλιξης της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο ή θανάτου, μειώνοντας τον κίνδυνο κατά 20% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και κατά 23% σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη²⁶. Επίσης, η ιρβεσαρτάνη οδήγησε σε μείωση της πρωτεϊνουρίας κατά 33%, ενώ η αμιλοδιπίνη μόνο κατά 6% και το placebo κατά 10%.

Μελέτες σε πληθυσμούς με ΧΝΝ αλλά χωρίς ΣΔ έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα για τους ΑΜΕΑ. Σε ασθενείς με κλινικά εμφανή νεφροπάθεια από τη μελέτη REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy), η ραμιπρίλη συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας και χαμηλότερο ποσοστό απώλειας GFR ανά μήνα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική της δράση²⁷. Τέλος, στη μελέτη AASK (African-American Study on Kidney Disease), που είχε πληθυσμό 1.094 Αφροαμερικανούς και follow-up μεγαλύτερο των 3 ετών, η ραμιπρίλη συσχετίστηκε με μείωση κατά 22% σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη και κατά 38% σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη όσον αφορά στο σύνθετο τελικό σημείο της μείωσης του GFR κατά $\geq 50\%$, της εξέλιξης της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο ή τον θάνατο²⁸.

Τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα αυτών των μελετών και η σχετική έλλειψη άλλων θεραπευτικών επιλογών για τη θεραπεία της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ, ενθάρρυναν ορισμένους ερευνητές ώστε να μελετήσουν τις νεφροπροστατευτικές επιδράσεις του διπλού αποκλεισμού του ΣΠΑ. Η μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), που τυχαιοποίησε 25.577 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο σε λήψη ραμιπρίλης, τελμισαρτάνης ή του συνδυασμού αυτών, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ραμιπρίλης και τελμισαρτάνης εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης καθώς και υψηλότερη συ-

χνότητα εμφάνισης υπότασης, συγκοπής και υπερκαλιαιμίας²⁹. Παρομοίως, η μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) δεν κατάφερε να αναδείξει πρόσθετο καρδιο- ή νεφρο-προστατευτικό όφελος του συνδυασμού του αναστολέα της ρενίνης αλισκιρένη με AMEA ή ΑΥΑ σε σύγκριση με τη χρήση AMEA ή ΑΥΑ μόνο, παρά τη μεγαλύτερη μείωση του UACR³⁰. Στην πραγματικότητα, η δοκιμή τερματίστηκε πρόωρα λόγω του υπερβολικά αυξημένου κινδύνου καρδιακής ανακοπής που χρειάστηκε αναζωογόνηση και της αυξημένης συχνότητας υπερκαλιαιμίας και υπότασης στην ομάδα της αλισκιρένης. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη VA-NEPHRON-D που τυχαιοποίησε 1.448 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μακροαλβουμινουρία και ΧΝΝ σταδίου 2 και 3 ώστε να λάβουν λοσαρτάνη και λισινοπρίλη ή εικονικό φάρμακο³¹. Η μελέτη ολοκληρώθηκε, επίσης, πρόωρα μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 2,2 ετών, λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια, καθώς ο συνδυασμένος διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑ αύξησε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία (6,3 έναντι 2,6 συμβάντων ανά 100 άτομα-έτη, $P < 0,001$), καθώς και τον κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (12,2 έναντι 6,7 συμβάντων ανά 100 άτομα-έτη, $P < 0,001$). Ο κίνδυνος εμφάνισης του πρωτεύοντος νεφρικού τελικού σημείου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (HR για τη θεραπεία συνδυασμού: 0,88; 95% CI: 0,70-1,12, $P = 0,30$), ενώ για το δευτερογενές τελικό σημείο της πτώσης του eGFR ή της εξέλιξης της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο, παρατηρήθηκε ένα όφελος από τη θεραπεία συνδυασμού μετά από περίπου 6 έως 12 μήνες θεραπείας, αλλά αυτό το αποτέλεσμα δεν διατηρήθηκε μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης (HR: 0,78; 95% CI: 0,58-1,05, $P = 0,10$). Όπως έχει προαναφερθεί με βάση αυτά τα ευρήματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO του 2012, συνέστησαν στους διαβητικούς ασθενείς με υψηλή λευκωματουρία, καθώς και σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με πολύ υψηλή λευκωματουρία να χορηγείται ένας AMEA ή ένας ΑΥΑ⁸. Παρομοίως, οι κατευθυντήριες οδηγίες των ακολούθων ετών σε σχετικά πεδία όπως η αρτηριακή υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης επίσης προτείνουν τη χρήση ενός AMEA ή ενός ΑΥΑ (αλλά όχι ενός συνδυασμού αυτών) σε ασθενείς με ΧΝΝ^{32,33}.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ MRAS ΣΤΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η «διαφυγή» της αλδοστερόνης υπολογίζεται ότι εμφανίζεται σε περίπου 30%-40% των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σχεδόν στο 40% των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια^{14,15}. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που λάμβαναν λοσαρτάνη, ο βαθμός της αύξησης της αλδοστερόνης πλάσματος συσχετίστηκε με το ποσοστό απώλειας του eGFR³⁴. Το κλινικό αποτέλεσμα επίδρασης αυτού του φαινομένου κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού του ΣΡΑ στη διαβητική νεφροπάθεια είναι η αύξηση της πρωτεϊνουρίας και ο ταχύτερος ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, μια εναλλακτική λύση αντί του συνδυασμού ενός AMEA με έναν ΑΥΑ θα μπορούσε να είναι η προσθήκη ενός MRA σε έναν από αυτούς τους παράγοντες. Τα τελευταία 10-12 χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τα νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα μιας τέτοιας θεραπευτικής στρατηγικής.

Μελέτες με σπειρονολακτόνη

Το 2006, οι Chrysostomou και συνεργάτες αξιολόγησαν την επίδραση του αποκλεισμού της αλδοστερόνης στη λευκωματουρία 41 ασθενών με ΧΝΝ που ήδη λάμβαναν φάρμακα για αποκλεισμό του ΣΡΑ (Πίνακας 1)³⁵. Σε αυτήν την πιλοτική διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις ομάδες θεραπείας για 12 εβδομάδες: (1) ομάδα 1: ραμιπρίλη, εικονικό φάρμακο και εικονικό φάρμακο, (2) ομάδα 2: ραμιπρίλη, ιβεσαρτάνη και εικονικό φάρμακο, (3) ομάδα 3: ραμιπρίλη, εικονικό φάρμακο και σπειρονολακτόνη, ή (4) ομάδα 4: ραμιπρίλη, ιβεσαρτάνη και σπειρονολακτόνη. Σε 3 μήνες παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη μείωση στην πρωτεϊνουρία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σπειρονολακτόνη. Η μείωση της απέκκρισης πρωτεΐνης στα ούρα στο τέλος της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ραμιπρίλης και σπειρονολακτόνης σε σύγκριση με την ομάδα ραμιπρίλης, και μεγαλύτερη στην ομάδα ραμιπρίλης, ιβεσαρτάνης και σπειρονολακτόνης σε σύγκριση με την ομάδα ραμιπρίλης και ιβεσαρτάνης. Η τριπλή θεραπεία δεν προσέφερε κανένα πλεονέκτημα έναντι της διπλής θεραπείας με ραμιπρίλη και σπειρονολακτόνη, με αποτέλεσμα μόνο μια επιπλέον μείωση της τάξης του 6% στην απέκκριση πρωτεΐνης.

Πίνακας 1. Σημαντικές κλινικές μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της σπειρονολακτόνης στην αποβολή αλβουμίνης ή πρωτεΐνης στα ούρα.

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	Χαρακτηριστικά ασθενών	Αριθμός ασθενών	Σχεδιασμός μελέτης	Φάρμακα υπό μελέτη	Φαρμακευτική αγωγή	Έκβαση
Rossing et al. 2005	ΣΔ τύπου II και μακροαλβουμινουρία	21	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Σπειρονολακτόνη 25mg	AMEA ή/και AYA	UAE σε mg/24h
Schjoedt et al. 2005	ΣΔ τύπου I και μακροαλβουμινουρία	20	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Σπειρονολακτόνη 25 mg	AMEA ή AYA	UAE σε mg/24h
Schjoedt et al. 2006	ΣΔ τύπου I ή τύπου II και πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου	20	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Σπειρονολακτόνη 25 mg	AMEA ή/και AYA	UAE σε mg/24h
Chrysostomou et al. 2006	UPE>1,5 g/day	41	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με παράλληλο σχεδιασμό (διπλή-τυφλή για 3 μήνες, open label από τον 3ο έως τον 12ο μήνα)	Σπειρονολακτόνη 25 mg	Ραμιπρίλη 10 mg	UACR σε mg/g
Van den Meiracker et al. 2006	ΣΔ τύπου II με UAE>300 or UACR>20 MG/MOL	59	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25-50 mg	AMEA ή AYA	UACR σε mg/g UPCR σε mg/g UAE σε mg/24h
Bianchi et al. 2006	UPCR>1-3,9 g/g	83	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25 mg	AMEA ή/και AYA	UPCR σε mg/g
Furumatsu et al. 2008	Μη διαβητική νεφροπάθεια με πρωτεϊνουρία >0,5 g/day	32	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25 mg	Εναλαπρίλη 5 mg και Λοσαρτάνη 50 mg	UPCR σε mg/g
Saklayen et al. 2008	Διαβητική νεφροπάθεια, πρωτεϊνουρία οποιοδήποτε βαθμού, creat<2 mg/dL	24	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Σπειρονολακτόνη 25 mg	Λινισοπρίλη ή λοσαρτάνη	UPCR σε mg/g
Mehdi et al. 2009	ΣΔ και UACR>300 mg/g	81	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25 mg	lisinopril	UACR σε mg/g
Guney et al. 2009	Μη διαβητική XNN σταδίου 1-3, UPCR>0,5 g/g	30	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25mg	AMEA ή/και AYA	UPCR σε mg/g
Bianchi et al. 2010	UPE>1 gram/day, UPCR>1 g/g	128	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη και AYA και στατίνη	AMEA	UPCR σε mg/g
Kato et al. 2015		52	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Σπειρονολακτόνη 25 mg	AMEA ή AYA	UACR σε mg/g

Αντίθετα, η τριπλή θεραπεία παρείχε μια επιπλέον μείωση κατά 32% της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με τη διπλή θεραπεία με ραμιπρίλη και ιβεσαρτάνη. Το γεγονός αυτό ήταν δηλωτικό ότι η διπλή θεραπεία με σπειρονολακτόνη ήταν πολύ ισχυρότερη από τον διπλό αποκλεισμό με AMEA και ΑΥΑ και πρακτικά ισοδύναμη της τριπλής θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης εντός ή μεταξύ των ομάδων στους 3 και 6 μήνες.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή, με σχεδιασμό παράλληλων ομάδων, δοκιμή από τους van der Meirecker et al. είχε στόχο επίσης τη μελέτη των επιπτώσεων της προσθήκης σπειρονολακτόνης σε θεραπεία με AMEA ή ΑΥΑ στην πρωτεϊνουρία, την αρτηριακή πίεση και τη νεφρική λειτουργία 59 ασθενών με ΣΔ τύπου II και μακροαλβουμινουρία³⁶. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν ώστε να λάβουν σπειρονολακτόνη 25 mg ή 50 mg μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Πέντε ασθενείς που έλαβαν σπειρονολακτόνη και ένας από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν υπερκαλιαιμία και έπρεπε να αποκλειστούν. Η αλβουμινουρία μειώθηκε σημαντικά κατά 40% στους ασθενείς υπό θεραπεία με σπειρονολακτόνη, αλλά δεν άλλαξε με το εικονικό φάρμακο. Σε μια μελέτη από τους Rossing et al., 25 mg σπειρονολακτόνης μία φορά ημερησίως συνταγογραφήθηκαν σε 21 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ΧΝΝ και λευκωματουρία > 300 mg/ημέρα, οι οποίοι έλαβαν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση AMEA ή/και ΑΥΑ³⁷. Η αλβουμινουρία μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σπειρονολακτόνη κατά 33%. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σπειρονολακτόνη υπήρξε επίσης μια τάση προς ελαφρά μείωση της GFR της τάξης των 3 ml/min/1,73 m². Οι Schoedt et al. διεξήγαγαν δύο μελέτες σχετικά με την επίδραση της αλδοστερόνης στην πρωτεϊνουρία των ασθενών με διαβητική ΧΝΝ, δείχνοντας εκ νέου ότι η θεραπεία με σπειρονολακτόνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας^{38,39}.

Στην ίσως πιο άρτια τεχνικά μελέτη με σπειρονολακτόνη, που χρησιμοποίησε διπλό-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σχεδιασμό, οι Mehdi et al. αξιολόγησαν 81 ασθενείς με ΣΔ, ΑΥ και λευκωματουρία (λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων >300 mg/g), οι οποίοι έλαβαν τη μέγιστη δόση λισινοπρίλης (80 mg άπαξ ημερη-

σίως)⁴⁰. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο, λοσαρτάνη (100 mg ημερησίως) ή σπειρονολακτόνη (25 mg ημερησίως) για 48 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων μειώθηκε κατά 34,0% στην ομάδα της σπειρονολακτόνης και κατά 16,8% στην ομάδα της λοσαρτάνης. Η ΑΠ ιατρείου και η περιπατητική ΑΠ, η κάθαρση κρεατινίνης, η πρόσληψη νατρίου και πρωτεΐνης και ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Το κάλιο του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερο με την προσθήκη είτε σπειρονολακτόνης είτε λοσαρτάνης. Ενώ τα βασικά επίπεδα καλίου για όλες τις ομάδες ήταν 4,5 mEq/L, 14 ασθενείς στην ομάδα σπειρονολακτόνης, 10 στην ομάδα της λοσαρτάνης και μόνο 2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υπερκαλιαιμίας με κάλιο ορού άνω των 6,0 mEq/L. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης των Chrysostomou et al.³⁵, δείχνοντας ότι η προσθήκη σπειρονολακτόνης, αλλά όχι λοσαρτάνης, σε ένα σχήμα που περιλαμβάνει μέγιστη αναστολή του ΜΕΑ, παρέχει μεγαλύτερη νεφροπροστασία στη διαβητική νεφροπάθεια, παρά το γεγονός ότι δεν έχει περαιτέρω επίδραση στην ΑΠ. Ωστόσο, κατέδειξε επίσης τον αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Πιο πρόσφατα, οι Kato et al. αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της σπειρονολακτόνης σε 52 Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έλαβαν θεραπεία είτε με AMEA είτε με ΑΥΑ σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή (open label) μελέτη⁴¹. Οι ασθενείς τέθηκαν σε πρόσθετη θεραπεία με 25 mg σπειρονολακτόνης μία φορά την ημέρα και συγκρίθηκαν με αντίστοιχους μάρτυρες για 8 εβδομάδες. Η αλβουμινουρία μειώθηκε κατά 33% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με σπειρονολακτόνη. Στην ομάδα της σπειρονολακτόνης, η ΑΠ έτεινε να είναι χαμηλότερη και ο eGFR ήταν σημαντικά ελαττωμένος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σε ένα μικτό γραμμικό μοντέλο, προσαρμόζοντας για τη ΣΑΠ και τον eGFR, η θεραπεία με σπειρονολακτόνη συνέχισε να παρουσιάζει ακόμα σημαντική επίδραση στη μείωση της αλβουμινουρίας. Κανένας ασθενής δεν αποκλείστηκε από τη μελέτη λόγω εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης εξετάσει τα αποτελέσματα της σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με μη διαβητική ΧΝΝ. Οι Bianchi et al. το 2006

αξιολόγησαν τις επιδράσεις της σπειρονολακτόνης (25 mg/ημέρα για 1 χρόνο) στην πρωτεϊνουρία και τον eGFR σε 83 ασθενείς με ΧΝΝ ιδιοπαθούς σπειραματικής αιτιολογίας που ήδη λάμβαναν αγωγή με έναν αναστολέα του ΣΡΑ⁴². Η πρωτεϊνουρία ελαττώθηκε κατά περισσότερο από 50% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σπειρονολακτόνη αλλά παρέμεινε αμετάβλητη στους μάρτυρες. Επιπλέον, τα επίπεδα αλδοστερόνης της έναρξης συσχετίστηκαν σημαντικά με την πρωτεϊνουρία και προέβλεψαν τον βαθμό μείωσης της πρωτεϊνουρίας μετά από αγωγή με σπειρονολακτόνη. Σε 1 μήνα, ο eGFR μειώθηκε περισσότερο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σπειρονολακτόνη απ' ό,τι στους μάρτυρες, αλλά στο τέλος του 1 έτους η μηνιαία συχνότητα πτώσης του eGFR ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν σπειρονολακτόνη, γεγονός ενδεικτικό της παρεχόμενης νεφροπροστασίας. Η σπειρονολακτόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό μετά από 12 μήνες θεραπείας. Μια επόμενη μελέτη της ίδιας ομάδας, εξέτασε την επίδραση ενός συνδυασμού αναστολέων του ΣΡΑ (ΑΜΕΑ συν ΑΥΑ) ή της συγχορήγησης υψηλής δόσης στατίνης και σπειρονολακτόνης έναντι συμβατικής θεραπείας (ΑΜΕΑ με στατίνη σε χαμηλή δόση) σε ασθενείς με μη διαβητική πρωτεϊνουρική ΧΝΝ⁴³. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι με εντατική θεραπεία ο λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων μειώθηκε κατά περίπου 2,2 g/g, αλλά ο eGFR δεν άλλαξε σημαντικά κατά τους 36 μήνες της μελέτης. Ωστόσο, οι ασθενείς υπό εντατική θεραπεία είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπερκαλιαιμία, και να χρειαστεί να διακόψουν τη θεραπεία.

Οι Furumatsu et al. εξέτασαν τα αποτελέσματα της προσθήκης ενός αναστολέα της αλδοστερόνης στην αγωγή ασθενών που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στον διπλό αποκλεισμό⁴⁴. Τριάντα δύο μη διαβητικοί ασθενείς με πρωτεϊνουρία που ξεπερνούσε τα 0,5 g ημερησίως έλαβαν συνδυασμό 5 mg εναλαπρίλης και 50 mg λοσαρτάνης για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Αυτοί οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 16 ασθενών: μια ομάδα τριπλού αποκλεισμού στην οποία προστέθηκαν 25 mg σπειρονολακτόνης ημερησίως στη θεραπεία συνδυασμού και μία ομάδα ελέγχου στην οποία προστέθηκε 1 mg τριχλωρομεθιαζίδης ή 20 mg φουροσεμίδης στη θεραπεία συνδυασμού

ανάλογα με το επίπεδο κρεατινίνης. Μετά από 1 χρόνο θεραπείας, το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας ελαττώθηκε κατά 58% στην ομάδα της σπειρονολακτόνης, αλλά παρέμεινε αμετάβλητη στην ομάδα ελέγχου. Τέλος, σε 30 ασθενείς με μη διαβητική ΧΝΝ που λάμβαναν αγωγή με ΑΜΕΑ ή/και ΑΥΑ, οι Guney et al. αξιολόγησαν την επίδραση της σπειρονολακτόνης σε παραμέτρους που οδηγούν σε ίνωση⁴⁵. Στην ομάδα 1 χορηγήθηκαν 25 mg σπειρονολακτόνης ενώ η ομάδα 2 ενήργησε ως ομάδα ελέγχου. Αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη μέση αρτηριακή πίεση, στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, στην κρεατινίνη, στη λευκωματίνη και στα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα κατά την περίοδο παρατήρησης σε οποιαδήποτε ομάδα, ο λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων μειώθηκε κατά 0,77 mg/mg.

Μελέτες με την επλερενόνη

Σε μια μελέτη από τους Epstein et al., ασθενείς με ΣΔ και UACR > 50 mg/g κατανεμήθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν εναλαπρίλη συν μία από τρεις θεραπείες για 12 εβδομάδες: placebo, 50 mg επλερενόνης, ή 100 mg επλερενόνης (Πίνακας 2)⁴⁶. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η θεραπεία με 50 mg ή 100 mg επλερενόνης αλλά όχι με εικονικό φάρμακο, μείωσε σημαντικά τη λευκωματουρία. Συγκεκριμένα, η μείωση της UACR ήταν 41% για την ομάδα των 50 mg επλερενόνης, 48,4% για την ομάδα των 100 mg επλερενόνης αλλά μόνο 7,4% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (και στις δύο ομάδες επλερενόνης, P < 0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου). Οι επιπτώσεις της παρατεταμένης και σοβαρής υπερκαλιαιμίας δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε κανένα από τα τρία σκέλη θεραπείας και δεν διέφεραν με βάση τα τεταρτημόρια της εκτιμώμενης GFR. Η συστολική ΑΠ ελαττώθηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας σε όλα τα χρονικά σημεία, αλλά, γενικά, όλες οι ομάδες θεραπείας παρουσίασαν παρόμοιες μειώσεις στην ΑΠ. Σε μια άλλη μελέτη, 60 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια που λάμβαναν ήδη είτε ΑΜΕΑ είτε ΑΥΑ, έλαβαν σπειρονολακτόνη ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο με έναν διασταυρούμενο σχεδιασμό μετά από μια ενδιάμεση περίοδο washout ενός μηνός⁴⁷. Η πρωτεϊνουρία που εκτιμήθηκε μέσω του λόγου πρωτεΐνης/κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων αυξήθηκε κατά 24% κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με εικονικό

Πίνακας 2. Σημαντικές κλινικές μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της επλερενόνης στην αποβολή αλβουμίνης στα ούρα.

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	Χαρακτηριστικά ασθενών	Αριθμός ασθενών	Σχεδιασμός μελέτης	Φάρμακα υπό μελέτη	Φαρμακευτική αγωγή	Έκβαση
Epstein et al. 2006	ΣΔ και UACR > 50 mg/g	268	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Επλερενόνη 50-100 mg	Εναλαπριόλη	UACR σε mg/g
Boesby et al. 2011	UAE > 300 mg/ day	40	Open label τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Επλερενόνη 25-50 mg	AMEA ή AYA	UAE σε mg/24h
Tylicki et al. 2012	Μη διαβητική XNN σταδίου 1-3, πρωτεϊνουρία > 0,5 g/24h	18	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με cross over σχεδιασμό	Επλερενόνη 50 mg	Τελμισαρτάνη 80 mg και περινδοπριόλη 10 mg	UACR σε mg/g
Ando et al. 2014	AY και UACR 30-599 mg/g	336	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Επλερενόνη 50 mg	AMEA ή AYA	UAE σε mg/24h

φάρμακο, αλλά μειώθηκε κατά 57% κατά την ενεργό θεραπεία. Το κάλιο του ορού αυξήθηκε από 4,29 σε 4,64 mg/dL κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σπειρονολακτόνη αλλά δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή με το εικονικό φάρμακο.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με διασταυρούμενο σχεδιασμό, οι Boesby et al. αξιολόγησαν τη βραχυπρόθεσμη αντιπρωτεϊνουρική δράση και την ασφάλεια της επλερενόνης σε 40 ασθενείς με μη διαβητική XNN και UAE > 300 mg/24 ώρες, στους οποίους προστέθηκαν 25-50 mg επλερενόνης στη σταθερή τυπική αντιυπερτασική θεραπεία, που περιελάμβανε έναν αναστολέα του ΣΡΑ⁴⁸. Η UAE έπεσε κατά 22% και η μέση τιμή καλίου ήταν υψηλότερη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επλερενόνη κατά 0,1 mEq/L, αλλά γενικά η επλερενόνη ήταν καλά ανεκτή και κανένας ασθενής δεν αποκλείστηκε λόγω υπερκαλιαιμίας. Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, οι Ando et al. τυχαιοποίησαν 336 υπερτασικούς ασθενείς με eGFR > 50 mL/min/1,73 m² και λευκωματουρία που λάμβαναν AMEA, AYA ή και τα δύο για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, ώστε να λάβουν είτε 50 mg σε επλερενόνης / ημέρα είτε εικονικό φάρμακο συνεχίζοντας παράλληλα την τυπική αντιυπερτασική τους αγωγή⁴⁹. Η προσθήκη της επλερενόνης συνδέθηκε με μείωση της λευκωματουρίας κατά 27% σε σύγκριση με το εικονικό

φάρμακο, χωρίς αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρής υπερκαλιαιμίας (που ορίστηκε ως κάλιο ορού > 5,5 mmol/L).

Επιπρόσθετα στα παραπάνω, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη (cross over) μελέτη συγκρίθηκαν οι επιδράσεις της χορήγησης: i) 80 mg τελμισαρτάνης και 300 mg αλισκιρένης, ii) 80 mg τελμισαρτάνης και 50 mg επλερενόνης, iii) 160 mg τελμισαρτάνης ως μονοθεραπεία, στην αλβουμινουρία 18 ασθενών με μη διαβητική πρωτεϊνουρική XNN σταδίου 1-3⁵⁰. Η μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός τελμισαρτάνης και αλισκιρένης μείωσε το UACR στα 376 mg/g, ενώ η τελμισαρτάνη και η επλερενόνη στα 707 mg/g και η τελμισαρτάνη μόνο στα 525 mg/g. Αυτά τα αποτελέσματα στην αλβουμινουρία δεν σχετιζόνταν με αλλαγές στην ΑΠ. Αυτή η ενδιαφέρουσα μελέτη, ωστόσο, έχει έναν σημαντικό περιορισμό, το μικρό μέγεθος δείγματος και την πιθανότητα carry-over επίδρασης στην πρωτεϊνουρία λόγω του διασταυρούμενου σχεδιασμού.

Μελέτες με φινερενόνη

Η φινερενόνη είναι ένας νέος μη στεροειδής παράγοντας με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα από ό,τι η σπιρονολακτόνη και υψηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα από την επλερενόνη in vitro που ενδεχομένως να προκαλεί μικρότερες αυξήσεις του κα-

Πίνακας 3. Σημαντικές κλινικές μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της φινερενόνης στην αποβολή αλβουμίνης στα ούρα.

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	Χαρακτηριστικά ασθενών	Αριθμός ασθενών	Σχεδιασμός μελέτης	Φάρμακα υπό μελέτη	Φαρμακευτική αγωγή	Έκβαση
Bakris et al. 2015	ΣΔ τύπου II, UACR>30 mg/g, eGFR>30 mL/min	821	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Φινερενόνη 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	AMEA ή AYA	UACR σε mg/g
Katayama et al. 2017	Διαβητική νεφροπάθεια, eGFR >30 και <90, και μακροαλβουμινουρία (UACR>300 mg/g) ή μικροαλβουμινουρία (UACR 30-300 mg/m)	96	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Φινερενόνη 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	AMEA ή AYA	UACR σε mg/g

λίου ορού από τους άλλους δύο διαθέσιμους MRAs^{51,52}. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με παράλληλες ομάδες, οι Bakris et al. διερεύνησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διαφόρων δόσεων φινερενόνης per os, σε 821 ασθενείς με ΣΔ και υψηλή ή πολύ υψηλή λευκωματουρία οι οποίοι ήταν ήδη υπό αγωγή με AMEA ή AYA (Πίνακας 3)²³. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μείωση του UACR την 90ή ημέρα σε σύγκριση με την έναρξη. Τα τελικά σημεία ασφαλείας ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή του καλίου ορού και του eGFR. Η αγωγή με φινερενόνη οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη ελάττωση του UACR: ο μέσος λόγος του διορθωμένου με εικονικό φάρμακο UACR την 90ή ημέρα σε σχέση με την αρχική τιμή ήταν 0,79 στην ομάδα των 7,5 mg φινερενόνης / ημέρα, 0,76 στην ομάδα των 10 mg φινερενόνης / ημέρα, 0,67 στην ομάδα των 15 mg φινερενόνης / ημέρα, και 0,62 και στην ομάδα των 20 mg φινερενόνης / ημέρα. Η προκαθορισμένη δευτερογενής έκβαση της υπερκαλιαιμίας ικανής να οδηγήσει στη διακοπή του φαρμάκου ήταν 0%, 2,1%, 0%, 3,2% και 1,7% για τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και αυτές των 7,5, 10, 15 και 20 mg φινερενόνης / ημέρα αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση της έκπτωσης του eGFR >30% ή των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων του εικονικού φαρμάκου και της φινερενόνης.

Σε μια παρόμοια μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς, οι Katayama et al. συνέκριναν την αποτελεσματι-

κότητα και την ασφάλεια 7 διαφορετικών από του στόματος δόσεων φινερενόνης (1.25-20 mg) έναντι εικονικού φαρμάκου σε 96 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια που λάμβαναν έναν αναστολέα του ΣΡΑ⁵³. Ο UACR κατά την 90ή ημέρα σε σχέση με την αρχική τιμή για κάθε ομάδα θεραπείας με φινερενόνη μειώθηκε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή θάνατοι και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητη ενέργεια που να χρήζει διακοπής του φαρμάκου. Μικρές αυξήσεις του επιπέδου του καλίου ορού παρατηρήθηκαν στις ομάδες θεραπείας με φινερενόνη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αλλά κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε υπερκαλιαιμία που να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας. Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, δύο τρέχουσες μελέτες Φάσης III με τη φινερενόνη, η FIDELIO-DKD (FInerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease) και η FIGARO-DKD (FInerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease), στοχεύουν στην αξιολόγηση των επιδράσεων αυτού του παράγοντα σε νεφρικά και καρδιαγγειακά τελικά σημεία σε ασθενείς με διαβητική ΧΝΝ⁵².

Υπερκαλιαιμία που σχετίζεται με τη χρήση MRAs

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η προσθήκη ενός MRA στη θεραπεία AMEA ή AYA φαίνεται να έχει ελπιδοφόρα αποτελέσματα, ωστόσο ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ αποτελεί πηγή

ανησυχίας λόγω του κινδύνου κοιλιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής⁵⁴. Η αλδοστερόνη κατέχει βασικό ρόλο στην ομοιοστασία του καλίου μέσω της αύξησης της απώλειας καλίου στα ούρα μέσω της διέγερσης της αντλίας Na^+/K^+ στη βασική μεμβράνη και του επιθηλιακού καναλιού Na^+ (ENaC) στην κορυφαία μεμβράνη του αθροιστικού σωληναρίου. Έτσι όλοι οι MRAs έχουν μια τάση να αυξήσουν το κάλιο του ορού^{55,56}. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη με πληθυσμό 13.874 ασθενών >65 ετών με XNN σταδίου 3 και 4 έδειξε ότι ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας είναι 2,5% και ότι για κάθε μείωση του eGFR της τάξης των 5 ml/min/1,73 m² οι πιθανότητες για υπερκαλιαιμία είναι κατά 26% υψηλότερες⁵⁷. Σε μια μελέτη χρονικής τομής, η οποία ανέλυσε ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία 1.216 ατόμων με τιμές eGFR 30-60, 15-30 και <15 ml/min/1,73m², ο επιπολασμός τιμών καλίου ορού > 5 mEq/L αυξήθηκε από περίπου 10% σε 18% και 22%, αντίστοιχα⁵⁸. Παρ' όλο που η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η σχετική παρεμβολή στην απέκκριση του καλίου αποτελούν μείζονα αιτία για την αύξηση του καλίου, στην κλινική πράξη η ανάπτυξη της υπερκαλιαιμίας είναι συνήθως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων που προστίθενται στην υπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, όπως ο ΣΔ με υψηλά επίπεδα γλυκόζης ή/και υπορενιναϊκό υποαλδοστερονισμό, η προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια που έχει ως συνέπεια την ελάττωση της αιμάτωσης των νεφρών, η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο, και φυσικά η χρήση φαρμάκων που παρεμβαίνουν στην ομοιοστασία του καλίου εκτός από τους αναστολείς του ΣΡΑ και τους MRAs (όπως π.χ. τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή η ηπαρίνη)^{55,56}.

Η χορήγηση ενός AMEA ή ενός ΑΥΑ σε ασθενείς με XNN σταδίου ≥ 3 αναμένεται γενικά να αυξήσει το κάλιο του ορού μεταξύ 0,3 και 0,6 mg/dL σύμφωνα με κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας⁵⁷⁻⁵⁹. Ωστόσο, πρέπει κανείς να μην ξεχνά ότι ο έλεγχος του καλίου είναι πάντα πιο αυστηρός στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης RALES που ανέδειξαν μια αξιοσημείωτη μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, με τη χρήση σπιρονολακτόνης¹⁸, το φάρμακο αυτό άρχισε να χορηγείται ευρέως. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας που προκλήθηκε από τη σπιρονολακτόνη ήταν περίπου 2%, αλλά από μία ανάλυση

στον γενικό πληθυσμό (population-based time-series analysis) από έναν καναδικό φορέα παροχής υπηρεσιών υγείας που δημοσιεύθηκε 4 χρόνια αργότερα, φάνηκε ότι, μετά τη δημοσίευση της μελέτης RALES, η πολύ μεγαλύτερη χρήση της σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στην κοινότητα οδήγησε σε μεγάλη αύξηση των σχετιζόμενων με την υπερκαλιαιμία επιπλοκών⁶⁰. Η νοσηλεία για υπερκαλιαιμία αυξήθηκε από 2,4/1.000 ασθενείς που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο το 1994 σε 11/1.000 νοσηλευόμενους ασθενείς το 2001 και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα από υπερκαλιαιμία αυξήθηκε από 0,3/1.000 σε 2/1.000 κατά την ίδια περίοδο. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι στη μελέτη RALES χρησιμοποιήθηκε σπιρονολακτόνη σε δόση 25 mg. Αυτή η απόφαση ελήφθη μετά από μια προσεκτική μελέτη ανεύρεσης δόσης (dose finding study) στην οποία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\text{K}^+ \geq 5,5$ mEq/L) στο 13%, 20%, και το 24% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν θεραπεία με σπιρονολακτόνη 25, 50 και 75 mg/ημέρα, αντίστοιχα⁶¹. Η ακριβής δόση στην οποία χρησιμοποιείται η σπιρονολακτόνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στην κοινότητα, μπορεί συχνά να είναι διαφορετική. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση από το 2008 που συμπεριέλαβε 4 μελέτες στην ανάλυση, μετά την έναρξη της θεραπείας με σπιρονολακτόνη ή επλερερόνη, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας βρέθηκε να είναι περίπου 5,5% κυμαινόμενη μεταξύ 3% και 17% ανάλογα με το διαφορετικό όριο για την υπερκαλιαιμία σε κάθε μελέτη⁶². Σε μια μελέτη με πληθυσμό 46 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και XNN σταδίου 2 ή 3 (μέση τιμή eGFR 56 ml/min/1,73m²) η προσθήκη ενός MRA συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση του καλίου του ορού της τάξης των 0,4 mEq/L από την αρχική τιμή ($p=0,001$), με 17,3% των ασθενών να εκδηλώνουν υπερκαλιαιμία (κάλιο ορού >5,5 mEq/L). Οι προγνωστικοί παράγοντες της εμφάνισης υπερκαλιαιμίας κατά τη χορήγηση μη καλιοσυντηρητικών διουρητικών σε κατάλληλες δόσεις, περιελάμβαναν μια αρχική τιμή eGFR <45 ml/min /1,73m² και αρχικές τιμές καλίου ορού > 4,5 mEq/L⁶³.

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χρήση όχι μόνο των αποκλειστών του ΣΡΑ αλλά και των MRAs περιορίζεται στη XNN λόγω των προβλημάτων ασφά-

λειας που σχετίζονται με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας. Ωστόσο, οι ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις τους δεν θα πρέπει να επισκιαζονται από αυτόν τον κίνδυνο, δεδομένου ότι υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες νέες θεραπείες που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων καλίου ορού και να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση αναστολέων του ΣΡΑ και των MRAs⁶⁴. Στα δεσμωτικά του καλίου ανήκει κλασικά ο παλαιός παράγοντας sodium polystyrene sulfonate (kayexalate), ο οποίος σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, συμπεριλαμβανόμενης της νεκρωτικής κολίτιδας. Εδώ και λίγα έτη είναι διαθέσιμες δύο νέες ρητίνες ανταλλαγής καλίου με εξαιρετική ανεκτικότητα και προβλεψιμότητα της δοσοεξααρτώμενης ελάττωσης του καλίου, το patiomer και το sodium zirconium cyclosilicate.

Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του patiomer, ενός μη απορροφούμενου πολυμερούς που ανταλλάσσει το κάλιο με το ασβέστιο στο κόλον, αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 105 ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια που βρίσκονταν υπό θεραπεία με σπειρονολακτόνη⁶⁵. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό υπερκαλιαιμίας με αποτέλεσμα προηγούμενη διακοπή των αναστολέων του ΣΡΑ ή/και των β-αναστολέων που λάμβαναν. Επιπλέον, το 27% είχε XNN σταδίου 3. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, το patiomer προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων καλίου ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μεταξύ των ομάδων: $-0,45 \text{ mEq/L}$, $P < 0,001$). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με patiomer από ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της δοκιμής (7,3% για την ομάδα του patiomer έναντι 24,5% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, $P = 0,015$)⁶⁵. Σε μια άλλη μελέτη με πληθυσμό 237 ασθενείς με XNN υπό θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑ και επίπεδα καλίου ορού μεταξύ 5,1 και 6,5 mmol/L, όλοι οι συμμετέχοντες εισήλθαν σε μια μονή-τυφλή φάση θεραπείας και έλαβαν patiomer (σε αρχική δόση 4,2 g ή 8,4 g δύο φορές την ημέρα)⁶⁶. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ήταν εμφανής μια μέση μείωση της τάξης των $1,01 \pm 0,03 \text{ mmol/L}$ στα επίπεδα καλίου ορού,

και το 76% των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσίασε συγκέντρωση καλίου ορού εντός φυσιολογικών ορίων. Στη συνέχεια, 107 από αυτούς τους ασθενείς εισήλθαν σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη φάση απόσυρσης διάρκειας 8 εβδομάδων, στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να μεταπηδήσουν σε εικονικό φάρμακο ή να συνεχίσουν τη θεραπεία με patiomer. Υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών που μεταπήδησαν σε εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με μόνο το 15% αυτών που συνέχισαν τη θεραπεία με patiomer⁶⁶.

Το zirconium cyclosilicate (ZS-9) είναι μια αδιάλυτη, μη απορροφούμενη ένωση με δομή κρυσταλλικού πλέγματος που παγιδεύει κάλιο στο έντερο. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZS-9 αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή δοκιμή που τυχαιοποίησε 753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία να λάβουν είτε ZS-9 (σε διαφορετικές δόσεις) είτε εικονικό φάρμακο τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες⁶⁷. Οι ασθενείς με κάλιο ορού εντός φυσιολογικών ορίων (3,5 έως 4,9 mmol/L) στις 48 ώρες εισήλθαν σε μια δεύτερη φάση θεραπείας συντήρησης, κατά τη διάρκεια της οποίας κατανεμίστηκαν τυχαία ώστε να λάβουν το ενεργό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για άλλες 12 ημέρες. Το 75% των συμμετεχόντων στη μελέτη είχαν EGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, το 60% ήταν διαβητικοί, το 40% είχε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και το 65% έλαβε έναν αναστολέα του RAAS. Στην αρχική φάση των 48 ωρών, το κάλιο του ορού μειώθηκε από 5,3 mmol/L στην αρχή της παρακολούθησης, στα 4,9 mmol/L, 4,8 mmol/L και 4,6 mmol/L μετά από 48 ώρες για τις ομάδες που έλαβαν 2,5 g, 5 g και 10 g ZS-9, αντίστοιχα ($P < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις). Στη δεύτερη φάση, οι ασθενείς που έλαβαν 5 g και 10 g ZS-9 διατήρησαν τα επίπεδα του καλίου ορού στα 4,7 mmol/L και 4,5 mmol/L, αντίστοιχα, κατά τις ημέρες 3 έως 15, σε σύγκριση με τιμές άνω των 5,0 mmol/L για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,01$ για όλες τις συγκρίσεις). Η διάρροια ήταν η πιο συχνά καταγεγραμμένη περιπλοκή, ενώ τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων του ZS-9 και του εικονικού φαρμάκου. Γενικά, σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, αυτοί οι παράγοντες συνδέονται με μείωση των επιπέδων καλίου κατά $-0,70 \text{ mEq/L}$ και $-0,67 \text{ mEq/L}$ αντίστοιχα, και εμφανίζουν πολύ καλό προφίλ ασφαλείας⁶⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση των ΑΜΕΑ και των ΑΥΑ μέχρι σήμερα αποτελεί τη μοναδική τεκμηριωμένη με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με σκληρά νεφρικά καταληκτικά σημεία επιλογή που επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς με ΧΝΝ θα συνεχίσουν να προχωρούν προς το τελικό στάδιο παρά τη θεραπεία με βέλτιστο αποκλεισμό του ΣΡΑ, και για αυτό τον λόγο υπάρχει ανάγκη και για άλλες νεφροπροστατευτικές θεραπείες. Ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑ, που επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό ενός ΑΜΕΑ και ενός ΑΥΑ, συσχετίστηκε σε μείζονες κλινικές δοκιμές με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως υπερκαλιαιμία και ΟΝΒ) ενώ δεν φάνηκε να αποφέρει σημαντικά περαιτέρω οφέλη στους ασθενείς. Επιπλέον, επί σειρά ετών, πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε διαβητική και μη διαβητική νεφροπάθεια έχουν δείξει ότι η προσθήκη σε θεραπεία με μονό αποκλεισμό του ΣΡΑ τόσο σπιρονολακτόνης όσο και επλερενόνης, οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της πρωτεϊνουρίας συγκριτικά με τη χορήγηση είτε εικονικού φαρμάκου είτε με διπλό αποκλεισμό του ΣΡΑ. Σε αυτές τις μελέτες, και οι δύο αυτοί οι ΜΡΑs ήταν καλά ανεκτοί και προκαλούσαν μικρές αυξήσεις των επιπέδων καλίου ορού, αλλά η πραγματική επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να είναι πολύ υψηλότερη, όπως συνέβη προηγουμένως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Καινούριοι παράγοντες, όπως οι ρητίνες ανταλλαγής ιόντων patiomer και ZS-9, αποδείχθηκε ότι εξομαλύνουν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα καλίου με εξαιρετική ανεκτικότητα και ασφάλεια και μπορούν να προσφέρουν στους θεράποντες ιατρούς μια νέα ευκαιρία ώστε να χρησιμοποιήσουν τους ΜΡΑs για τις νεφροπροστατευτικές τους επιδράσεις. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι έως και σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες με σκληρά νεφρικά τελικά σημεία για τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη. Ένας μη στεροειδής ΜΡΑ, η φινερενόνη, έχει επίσης δείξει σημαντική δοσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας με ακόμη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Δύο σημαντικές κλινικές δοκιμές με τη φινερενόνη βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένεται να παρέχουν απαντήσεις σχετικά με την επίδραση ενός ΜΡΑ σε σκληρά καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την καρδιο- και νεφροπροστασία σε ασθενείς με διαβητική ΧΝΝ.

SUMMARY

Memmos E, Ioannou A, Alexandrou M-E, Sarafidis P
The use of mineralocorticoid receptor antagonists in CKD: Renoprotective effects and the problem of hyperkalemia

Arterial Hypertension 2020; 29: 34-47.

The first line of treatment for proteinuric diabetic and non-diabetic nephropathy is the blockade of the renin-angiotensin system (RAS) through the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blockers (ARB), as these agents have been repeatedly shown to slow the progression of kidney disease in studies with hard renal endpoints. However, many CKD patients continue to exhibit deterioration of renal function despite effective RAS blockade, and therefore, over the years, other options for renoprotection have been explored. Double RAS blockade with the combination of an ACEi with an ARB has been associated with an increased risk of adverse reactions without particular benefit, and has thus been abandoned. On the other hand, several randomized studies have examined the effects of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) on diabetic and non-diabetic nephropathy, due to the effect of aldosterone escape and the well-documented harmful effects of aldosterone on renal tissue. Studies examining the addition of spironolactone and/or eplerenone to current single RAS blockade have shown that the use of these agents results in a significant decrease in proteinuria compared to either placebo or double RAS blockade. However, there are no studies with spironolactone and eplerenone on hard renal endpoints, and the skepticism of the treating physicians about the risk of hyperkalaemia in patients with CKD limits their use. A non-steroidal MRA, finerenone, has also shown dose-dependent potency in reducing proteinuria with a lower incidence of hyperkalaemia. Two multicenter clinical trials examining the effect of finerenone on hard cardiovascular and renal endpoints are currently underway. At the same time, two new oral agents for the treatment of hyperkalaemia may allow more extensive use of MRAs in patients with CKD. This review summarizes data on the effects of MRAs on albuminuria and proteinuria in CKD and analyzes the potential for their clinical use.

Key-words: MRAs, RAS, proteinuria, CKD, hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2366-74.
2. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380(9844): 807-14.

3. Couser WG, Riella MC, Joint International Society of N, International Federation of Kidney Foundations' World Kidney Day Steering C. World Kidney Day 2011: protect your kidneys, save your heart. *Kidney Int* 2011; 79(5): 483-5.
4. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 12-26.
5. Sarafidis PA, Sharpe CC, Wood E, et al. Prevalence, patterns of treatment, and control of hypertension in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(3): e147-55.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-305.
7. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26(3): 635-53, vi-vii.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3: 1-150.
9. Sarafidis PA, Whaley-Connell A, Sowers JR, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *J Cardiometab Syndr* 2006; 1(1): 58-65.
10. Sarafidis PA. Proteinuria: natural course, prognostic implications and therapeutic considerations. *Minerva Med* 2007; 98(6): 693-711.
11. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014; 85(3): 536-46.
12. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13(1): 217-9.
13. Sarafidis PA, Bakris G. A reappraisal of renin-angiotensin system blockade on microalbuminuria development: do they offer anything unique? *J Hypertens* 2012; 30(1): 48-50.
14. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(9): 486-92.
15. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; 66(1): 1-9.
16. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19(3): 353-61.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891-975.
18. 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.
19. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, Julien J, De-goulet P, Plouin PF, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1988; 26: S14-7.
20. Weinberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(5): 342-5.
21. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(3): e10-8.
22. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008): 2059-68.
23. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(9): 884-94.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456-62.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
26. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
27. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349(9069): 1857-63.
28. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-31.
29. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547-59.
30. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aldosterone for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 204-13.
31. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892-903.
32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-324.
33. American Diabetes A. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S86-S104.
34. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1936-9.
35. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 256-62.
36. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al.

- Spirolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24(11): 2285-92.
37. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2106-12.
 38. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2829-36.
 39. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70(3): 536-42.
 40. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonist to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2641-50.
 41. Kato S, Maruyama S, Makino H, et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(6): 1098-106.
 42. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(12): 2116-23.
 43. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Intensive versus conventional therapy to slow the progression of idiopathic glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 671-81.
 44. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 2008; 31(1): 59-67.
 45. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Basarali MK, Buyukbas S. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009; 31(9): 779-84.
 46. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 940-51.
 47. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 2008; 56(4): 714-9.
 48. Boesby L, Elung-Jensen T, Klausen TW, Strandgaard S, Kamper AL. Moderate antiproteinuric effect of add-on aldosterone blockade with eplerenone in non-diabetic chronic kidney disease. A randomized cross-over study. *PLoS One* 2011; 6(11): e26904.
 49. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, et al. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(12): 944-53.
 50. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski P, et al. The enhanced renin-angiotensin-aldosterone system pharmacological blockade – which is the best? *Kidney Blood Press Res* 2012; 36(1): 335-43.
 51. Barfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem* 2012; 7(8): 1385-403.
 52. Sarafidis PA, Alexandrou ME, Ruilope LM. A review of chemical therapies for treating diabetic hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(9): 909-23.
 53. Katayama S, Yamada D, Nakayama M, et al. A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2017; 31(4): 758-65.
 54. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(8): 1234-41.
 55. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(2): 259-73.
 56. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2): 387-93.
 57. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(2): 310-5.
 58. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJ. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med* 2009; 20(7): 722-7.
 59. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000; 58(5): 2084-92.
 60. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51.
 61. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78(8): 902-7.
 62. Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2): 199-211.
 63. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009; 30(5): 418-24.
 64. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(14): 2205-15.
 65. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011; 32(7): 820-8.
 66. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 211-21.
 67. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 222-31.
 68. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy* 2017; 37(4): 401-11.