

* Βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Ανασκόπηση δεδομένων από πρόσφατες κλινικές δοκιμές

Π.Ι. Γεωργιανός
Ι. Κοντογιώργος
Β. Βάιος

Α. Καρλιγκιώτης
Χ. Κουρτίδου
Β. Λιακόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), η υπέρταση είναι πολύ συχνή και παραμένει συχνά μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, αποτελούν το πρώτο βήμα στη διαχείριση της υπέρτασης. Όταν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) δεν ανταποκρίνεται στα μη φαρμακολογικά μέτρα, η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας αποτελεί το επόμενο βήμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Στους ασθενείς με ΧΝΝ και υψηλή ή πολύ υψηλή αλβουμινουρία, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση ενός αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς με μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ παρά τη συμμόρφωση σε τριπλή θεραπεία με έναν αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έναν διυδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου μακράς διάρκειας δράσης και ένα διουρητικό πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης σπαιρονολακτόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, εάν τα επίπεδα του eGFR (estimated glomerular filtration rate) είναι ≥ 45 ml/min/1,73 m² και τα επίπεδα καλίου στον ορό $< 4,5$ mEq/l. Για τους ασθενείς με μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση και σταδίου 4 ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, η χλωροθαλιδόνη είναι αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της περιπατητικής ΑΠ και της αλβουμινουρίας. Νέες θεραπείες, όπως οι SGLT-2 αναστολές και ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερερόνη, έχουν προστεθεί στη θεραπευτική μας φαρμάκων. Αυτά τα φάρμακα δεν συστήνονται για τις αντιυπερτασικές τους επιδράσεις, αλλά οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την ευρεία χρήση τους με την ένδειξη της καρδιονεφρικής προστασίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε αυτό το άρθρο, αναλύουμε δεδομένα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές και παρουσιάζουμε τις βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Λέξεις-κλειδιά: ΧΝΝ, υπέρταση, αποκλειστές του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, σπαιρονολακτόνη, χλωροθαλιδόνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και παραμένει συχνά μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη, παρά τη θεραπεία με πολλαπλούς αντιυπερτασικούς παράγοντες¹⁻³. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια προοδευτική αύξηση του επιπολασμού της υπέρτα-

σης παράλληλα με τα στάδια της ΧΝΝ^{3,4}, δημιουργώντας την εντύπωση ότι η βαρύτητα της υπέρτασης πάει χέρι με χέρι με τη μείωση του eGFR (estimated glomerular filtration rate). Ωστόσο, πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι ανεξάρτητα από τον eGFR, η αλβουμινουρία είναι πιο ισχυρά σχετιζόμενη με τη βαρύτητα της υπέρτασης^{5,6}. Η μη ικα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.
Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας • Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ • Στ. Κυριακίδων 1 • Τ.Κ. 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310994695 • E-mail: pangeorgji@yahoo.gr

νοποιητικά ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για γρηγορότερη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση επίσης μεγεθύνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, η οποία είναι η κυριότερη αιτία θνησιμότητας στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ⁷.

Σε αυτό το άρθρο, αναλύουμε δεδομένα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές και παρουσιάζουμε τις βασικές αρχές στη φαρμακολογική και μη φαρμακολογική θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) του 2021 συστήνουν ότι στους ασθενείς με υψηλή ΑΠ και ΧΝΝ, η διαιτητική πρόσληψη νατρίου δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 gr ημερησίως (<90 mmol νατρίου ανά ημέρα)⁸. Οι επιδράσεις αυτής της παρέμβασης αξιολογήθηκαν σε μία μεταανάλυση της Cochrane, η οποία περιέλαβε δεδομένα από 21 μελέτες με 1.197 ασθενείς με ΧΝΝ⁹. Με ισχυρά δεδομένα, αυτή η μεταανάλυση έδειξε ότι η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου κατά 73,51 mmol ημερησίως προκαλεί μια μέση μείωση της ΑΠ στο ιατρείο κατά 6,91/3,91 mmHg και μείωση κατά 36% στην απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα⁹. Δευτερογενείς αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξαν επίσης ότι ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου μεγεθύνει την αντιπρωτεϊνουρική δράση των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης¹⁰. Καθώς οι διαθέσιμες έως σήμερα μελέτες έχουν μικρή περίοδο παρακολούθησης, τα πιθανά οφέλη αυτής της μη φαρμακολογικής παρέμβασης στις καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις των ασθενών με ΧΝΝ παραμένουν μη καλά τεκμηριωμένα.

Σε μία πρόσφατη κλινική δοκιμή, η οποία περιέλαβε 20.995 ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ηλικία ≥ 60 έτη και υψηλή ΑΠ, σε σύγκριση με τη συμβατική πρόσληψη άλατος (100% NaCl), η κατανάλωση άλατος με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο (75% NaCl και 25% KCl) προκάλεσε μείωση κατά 14% του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μείωση κατά 13% του κινδύνου για μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια και μείωση κατά 12% του κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτία¹¹. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιή-

θηκαν στον γενικό πληθυσμό μπορεί να μην αφορούν τους ασθενείς με ΧΝΝ. Στους ασθενείς με ΧΝΝ, τα υποκατάστατα άλατος με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για υπερκαλιαιμία^{12,13}. Άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα με ευνοϊκή επίδραση στη βελτίωση της ρύθμισης της ΑΠ είναι η απώλεια σωματικού βάρους και η μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 150 λεπτά ανά εβδομάδα⁸. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καθώς πολλά από αυτά αυξάνουν τα επίπεδα της ΑΠ και μπορούν να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία⁸.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO του 2021 παρέχουν μια ισχυρή (1B) σύσταση ότι σε διαβητικούς ή μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση, ΧΝΝ και πολύ υψηλή αλβουμινουρία, ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) θα πρέπει να προτιμώνται ως θεραπεία εκλογής για τη ρύθμιση της ΑΠ⁸. Αντίστοιχα, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, η χρήση των αΜΕΑ/ΑΥΑ ως αντιυπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής στην πρωτεϊνουρική ΧΝΝ προτείνεται και από άλλες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες στη βάση ισχυρών δεδομένων από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές^{14,15}. Σε 1.513 ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ σχετιζόμενη με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2, η μελέτη RENAAL έδειξε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η λοσαρτάνη μείωσε κατά 16% τον κίνδυνο για διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού, ΧΝΝ τελικού σταδίου, ή θανάτου¹⁶. Η μελέτη IDNT έδειξε ότι σε 1.715 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, η ιβεσαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο και από την ενεργό θεραπεία με αμλοδιπίνη στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ¹⁷. Σε 1.094 Αфро-Αμερικανούς ασθενείς με υπερτασική ΧΝΝ, η μελέτη AASK έδειξε ότι η ραμπριλίη προκάλεσε μειώσεις κατά 22% και 38% στο σύνθετο καταληκτικό σημείο της σταθερής μείωσης του eGFR >50%, της εκδήλωσης ΧΝΝ τελικού σταδίου ή του θανάτου σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη και την αμλοδιπίνη, αντίστοιχα¹⁸. Στο πλαίσιο απουσίας ισχυρών δεδομένων που να τεκμηριώνουν το νεφροπροστατευτικό όφελος των αποκλειστών του

| Οδηγίες/Ετος | Θεραπευτικός στόχος | Θεραπεία 1ης γραμμής | Θεραπεία 2ης γραμμής | Θεραπεία 3ης γραμμής | Θεραπεία 4ης γραμμής |
|---------------------|--|--|-------------------------------------|--|--|
| AHA/ACC 2017 | <130/80 mmHg | αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία | Ανταγωνιστής ασβεστίου ή διουρητικό | Διουρητικό ή ανταγωνιστής ασβεστίου | Σπειρονολακτόνη* |
| ESC 2021 | Συστολική <140 έως 130 mmHg, εάν γίνεται ανεκτό | Αρχικός συνδυασμός ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό | | Τριπλός συνδυασμός αΜΕΑ ή ΑΥΑ + ανταγωνιστή ασβεστίου + διουρητικό | Σπειρονολακτόνη* |
| KDIGO 2021 | Συστολική <120mmHg, εάν γίνεται ανεκτό | αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία | | | |
| ESH 2023 | <130/80 mmHg στους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΝ | Αρχικός συνδυασμός ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό | | Τριπλός συνδυασμός αΜΕΑ ή ΑΥΑ + ανταγωνιστή ασβεστίου + διουρητικό | ΧΝΝ σταδίου 1-3: σπειρονολακτόνη ΧΝΝ σταδίου 4-5ND: Χλωροθαλιδόνη |

* Η χρήση της σπειρονολακτόνης ως θεραπεία 4^{ης} γραμμής για την ανθεκτική υπέρταση δεν ενθαρρύνεται όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73 m² ή όταν η συγκέντρωση του καλίου στον ορό είναι >4,5 mmol/l.

Εικόνα 1. Θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη διαχείριση της υπέρτασης στη χρόνια νεφρική νόσο στις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια αυξημένη αλβουμινουρία, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν παρέχουν τόσο ισχυρή σύσταση για τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε αυτήν την ομάδα ασθενών⁸. Επίσης, ο συνδυασμός ενός αΜΕΑ με έναν ΑΥΑ αντενδείκνυται⁸. Η μελέτη VA-NEPHRON-D τερματίστηκε πρώιμα για λόγους ασφάλειας. Σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λοσαρτάνη, η συνδυασμένη θεραπεία με λοσαρτάνη και λισινοπρίλη αύξησε τον κίνδυνο για επεισόδια υπερχαλιαιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης¹⁹. Η μελέτη ALTITUDE επίσης τερματίστηκε πρόωρα, επειδή η προσθήκη της αλισκιρένης σε υποκείμενη θεραπεία με έναν αΜΕΑ ή ΑΥΑ μεγέθυνε τον κίνδυνο υπότασης και υπερχαλιαιμίας²⁰.

Τα KDIGO του 2021 παρέχουν μια κλινική σύσταση ότι σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που φτάνουν κοντά στην έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η μείωση της δόσης ή η διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παρέμβαση για τη μείωση των ουραιμικών συμπτωμάτων και την παροχή του χρόνου που απαιτείται για την ένταξη των ασθενών σε αιμοκάθαρση⁸. Αυτή η οδηγία βασίστηκε σε δεδομένα από μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έδειξαν ότι η διακοπή των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σχετίζεται με καλύτερη σταθεροποίηση της

νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ^{21,22}. Στη μελέτη STOP-ACEi, 411 ασθενείς με προχωρημένη και προοδευτικά επιδεινούμενη ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση ή σε διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ²³. Στα 3 έτη παρακολούθησης, τα μέσα επίπεδα του eGFR ήταν 12,6 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της διακοπής έναντι 13,3 ml/min/1,73 m² στην ομάδα της συνέχισης των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης²³. Υπήρχε μια διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων της τάξης των -0,7 ml/min/1,73 m², η οποία ήταν υπέρ της ομάδας των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση των αΜΕΑ/ΑΥΑ. Σε σύγκριση με τη συνέχιση, η διακοπή αυτών των φαρμάκων σχετίστηκε επίσης με μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 28% του κινδύνου για εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή για έναρξη αιμοκάθαρσης²³. Επομένως, στους ασθενείς με προχωρημένη και προοδευτικά επιδεινούμενη ΧΝΝ, η διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν οδηγεί σε επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, αυτή η παρέμβαση σχετίστηκε με έναν αριθμητικά υψηλότερο κίνδυνο για πιο γρήγορη έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΝ χρειάζονται θεραπεία με πολλαπλούς αντιυπερτασικούς παράγοντες για να επιτύχουν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ. Σε αυτή τη βάση, η θεραπεία δεύτερης γραμμής

μπορεί να είναι είτε ένας διυδροπυριδινικός ανταγωνιστής ασβεστίου με μακρά διάρκεια δράσης είτε ένα διουρητικό, με τα διουρητικά να προτιμώνται στους ασθενείς με κλινικά σημεία υπερογκαιμίας. Ως επόμενο βήμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον τριπλό συνδυασμό, ο οποίος περιλαμβάνει έναν αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έναν διυδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου και ένα διουρητικό^{14,15}. Αναφορικά με τη διουρητική θεραπεία, υπάρχει η καθιερωμένη πρακτική ότι τα διουρητικά της αγκύλης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν τα επίπεδα του eGFR πέφτουν κάτω από το όριο των 30 ml/min/1,73 m² γιατί τα θειαζιδικά διουρητικά θεωρούνται λιγότερο δραστικά ή μη δραστικά²⁴. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αναθεωρήθηκε μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης CLICK²⁵. Σε αυτή τη μελέτη, 160 ασθενείς με στάδιο 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε διπλή-τυφλή θεραπεία με το thiazide-like διουρητικό χλωροθαλιδόνη (σε δόση έναρξης 12,5 mg ανά ημέρα) ή σε εικονικό φάρμακο. Σε 12 εβδομάδες θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ενεργός θεραπεία με χλωροθαλιδόνη μείωσε την 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ κατά 10,5 mmHg²⁵. Επίσης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε την άλβουμινουρία κατά 50%, μια ευνοϊκή επίδραση που υποδηλώνει πιθανό καρδιοπροστατευτικό και νεφροπροστατευτικό όφελος αυτού του φαρμάκου σε ασθενείς με υπέρταση και προχωρημένη ΧΝΝ. Αναφορικά με την ασφάλεια, η υποκαλιαιμία, τα επεισόδια αναστρέψιμης αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης ορού, η υπεργλυκαιμία, η υπερουριχαιμία, η ζάλη και τα επεισόδια ορθοστατικής υπότασης ήταν ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου²⁵. Η επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία και με ένα διουρητικό της αγκύλης. Σε αυτούς τους ασθενείς, συστήνεται η χρήση της χλωροθαλιδόνης σε ακόμη χαμηλότερες δόσεις από αυτές που χορηγήθηκαν στη μελέτη CLICK (για παράδειγμα 6,25 mg ανά ημέρα) για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών²⁵.

Ο στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης σπειρονολακτόνη συστήνεται από τις κατευθυντή-

ριες οδηγίες ως θεραπεία τέταρτης γραμμής για τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση^{14,15}. Υποστήριξη σε αυτήν τη σύσταση παρέχεται από δεδομένα της μελέτης PATHWAY-2, μιας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής διασταυρούμενης σειράς (cross-over) η οποία τεκμηρίωσε την υπεροχή της σπειρονολακτόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και έναντι της ενεργού θεραπείας με δοξαζοσίνη και βισοπρολόλη στη μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση²⁶. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό το επιπρόσθετο αντιυπερτασικό όφελος φάνηκε σε ασθενείς που λάμβαναν βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία με μέγιστες ανεκτές δόσεις ενός ΑΜΕΑ/ΑΥΑ, ενός ανταγωνιστή ασβεστίου και ενός διουρητικού²⁶. Ωστόσο, η μελέτη PATHWAY-2 απέκλεισε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. Αντίστοιχα, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν τη χρήση της σπειρονολακτόνης όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73 m² και όταν το κάλιο στον ορό είναι >4,5 mmol/l^{14,15}. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι πολύ υψηλός^{27,28}, αλλά η χρήση της σπειρονολακτόνης συχνά περιορίζεται από τον σχετιζόμενο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας²⁹.

Στη μελέτη AMBER³⁰, 295 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και προχωρημένη ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή το καλιοδεσμευτικό πολυμερές πατιρομέρη για 12 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοιχτή επιπρόσθετη θεραπεία με σπειρονολακτόνη (σε δόση 25-50 mg ημερησίως) και τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά τους φάρμακα. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η πατιρομέρη μείωσε αποτελεσματικά τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας και επέτρεψε σε ένα 20% επιπλέον ασθενών να παραμείνει σε θεραπεία με σπειρονολακτόνη³⁰. Κατά τη διάρκεια της μελέτης AMBER, η ευρύτερη χρήση της σπειρονολακτόνης σχετίστηκε με μία κλινικά σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg³⁰. Ωστόσο, ακόμη και με την ταυτόχρονη χρήση της πατιρομέρης, ένας στους τρεις ασθενείς που έλαβε σπειρονολακτόνη τελικά ανέπτυξε υπερκαλιαιμία³⁰.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα νεότερα φάρμακα που δεσμεύουν το κάλιο στο έντερο μειώνουν αλλά δεν αναιρούν πλήρως τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση της σπειρονολακτόνης, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH (European Society of Hypertension) του 2023 συστήνουν τη χλωροθαλιδόνη ως την προτιμώμενη θεραπεία για

την ανθεκτική υπέρταση στους ασθενείς με eGFR <30 ml/min/1,73 m²¹⁴. Μια δευτερογενής ανάλυση της CLICK με 113 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανθεκτική υπέρταση κατά την έναρξη της μελέτης έδειξε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η γλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση κατά 13,9 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης³¹. Σημαντικό πλεονέκτημα της γλωροθαλιδόνης έναντι της σπειρονολακτόνης είναι ότι ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας είναι πρακτικά ανύπαρκτος. Ωστόσο, στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό, η υποκαλιαιμία με τη γλωροθαλιδόνη αποτελεί ένα πεδίο ανησυχίας. Στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με γλωροθαλιδόνη απαιτείται στενή παρακολούθηση της ΑΠ, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών³².

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες^{14,15}, οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται για χρήση ως μονοθεραπεία ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη βελτίωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων και θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ειδική καρδιολογική ένδειξη για θεραπεία με β-αποκλειστή, όπως στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, στηθάγχη και μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου³³. Οι β-αποκλειστές είναι χρήσιμα φάρμακα ως επιπρόσθετη (add-on) θεραπεία στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στη μελέτη PATHWAY-2, ο β-αποκλειστής βισοπρολόλη ήταν πιο αποτελεσματικός από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι όταν προστέθηκε στο υποκείμενο αντιυπερτασικό σχήμα²⁶.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) αρχικά έλαβαν έγκριση από τους διεθνείς οργανισμούς για να χρησιμοποιηθούν ως αντιδιαβητικά φάρμακα, αλλά αργότερα ανακαλύφθηκε ότι η παροχή καρδιονεφρικής προστασίας είναι η κυριότερη φαρμακολογική δράση αυτών των φαρμάκων³⁴. Μια τριάδα μεγάλων κλινικών δοκιμών φάσης 3 (CREDESCENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) κατέδειξε ότι σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ οι οποίοι λάμβαναν υποκείμενη θεραπεία με έναν αΜΕΑ/ΑΥΑ, η θεραπεία με SGLT-2

αναστολείς οδηγεί σε εντυπωσιακή βελτίωση των καρδιαγγειακών και των νεφρικών εκβάσεων³⁵⁻³⁷. Αυτό το όφελος φάνηκε ότι είναι ισότιμο τόσο σε ασθενείς με όσο και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ τύπου 2^{35,36}. Επίσης, σε ένα μεγάλο πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης 3 που περιέλαβε 13.026 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ένα ευρύ φάσμα ΧΝΝ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερενόνη προκάλεσε μείωση κατά 23% του κινδύνου για σταθερή $\geq 57\%$ μείωση του eGFR, ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου από νεφρικά αίτια^{38,39}. Η φινερενόνη επίσης μείωσε κατά 14% το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο, το οποίο περιελάμβανε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή τη νοσηλεία για απορρόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας^{38,39}. Προκαταρκτικά δεδομένα υποστηρίζουν μια συνεργική δράση των SGLT-2 αναστολέων και της φινερενόνης και μικρότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας όταν η φινερενόνη χορηγείται σε συνδυασμό με έναν SGLT-2 αναστολέα^{40,41}.

Παρότι καμία από τις 2 αυτές νέες κατηγορίες φαρμάκων δεν έχει ένδειξη για τη θεραπεία της υπέρτασης, οι επιδράσεις των φαρμάκων αυτών στα επίπεδα της ΑΠ χρειάζονται στενότερη αξιολόγηση. Σε μία μεταανάλυση 7 κλινικών δοκιμών που περιέλαβαν ένα σύνολο 2.381 ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οι SGLT-2 αναστολείς φάνηκε ότι προκαλούν μείωση κατά 3,62 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴². Η μείωση στην περιπατητική ΑΠ ήταν αριθμητικά ισότιμη με την αντιυπερτασική επίδραση που ασκεί η θεραπεία με χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης⁴². Σε μεγάλη αντίθεση, ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερενόνη προκαλεί μια πολύ πιο σημαντική μείωση στην περιπατητική ΑΠ. Αυτό φάνηκε σε μια δευτερογενή (post-hoc) ανάλυση της μελέτης ARTS-DN⁴³. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2β, 823 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή φινερενόνη (σε δόσεις 1,25-20 mg μία φορά ημερησίως το πρωί)⁴³. Σε μια υποομάδα 240 ασθενών πραγματοποιήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ στην έναρξη, την ημέρα 30, την ημέρα 60 και την ημέρα 90 της παρακολούθησης⁴⁴. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η μείωση στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ μεταξύ της έναρξης και της ημέρας 90 ήταν -8,3 mmHg

για τη φινερενόνη σε δόση 10 mg/ημέρα, $-11,2$ mmHg για τη φινερενόνη σε δόση 15 mg/ημέρα και $-9,9$ mmHg για τη φινερενόνη σε δόση 20 mg/ημέρα⁴⁴. Παρά τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της φινερενόνης, η αντιυπερτασική της δράση ήταν σταθερή τόσο κατά την περίοδο της ημέρας όσο και κατά την περίοδο της νύχτας⁴⁴. Αυτή η έμμεση σύγκριση δείχνει ότι οι αιμοδυναμικές επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων και της φινερενόνης πιθανώς διαφέρουν σημαντικά. Αντίστοιχα, η μείωση της ΑΠ μπορεί να είναι πιο σημαντικός μεσολαβητής της καρδιονεφρικής προστασίας που παρέχεται από τη φινερενόνη, ενώ οι καρδιο- και νεφροπροστατευτικές επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων είναι μάλλον ανεξάρτητες από τη μείωση της ΑΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ως συμπέρασμα, οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ παραμένουν ο βασικός πυλώνας στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στη ΧΝΝ, ιδίως για τους ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία. Οι ασθενείς με μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη συμμόρφωση σε τριπλή θεραπεία με μέγιστες ανεκτές δόσεις ενός αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ενός διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου και ενός διουρητικού πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η σπειρονολακτόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής όταν τα επίπεδα του eGFR είναι ≥ 45 ml/min/1,73 m² και όταν το κάλιο στον ορό είναι $< 4,5$ mEq/l. Καθώς ο σχετιζόμενος κίνδυνος υπερχαλιαιμίας περιορίζει την ευρεία χρήση της σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με πιο προχωρημένη ΧΝΝ, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023 συστήνουν τη χρήση της γλωροθαλιδόνης ως θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Ωστόσο, η χρήση αυτού του διουρητικού θα πρέπει και πάλι να είναι προσεκτική και με στενή παρακολούθηση των ασθενών για την πρόληψη του κινδύνου για ανεπιθύμητες παρενέργειες. Νεότερα φάρμακα, όπως οι SGLT-2 αναστολείς και η φινερενόνη, έχουν προστεθεί στη θεραπευτική μας φαρέτρα. Αυτά τα φάρμακα δεν έχουν ως ένδειξη τη μείωση της ΑΠ, αλλά η ευρεία χρήση τους είναι καθοριστική για την παροχή βέλτιστης καρδιονεφρικής προστασίας σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ΧΝΝ διαβητικής και μη διαβητικής αιτιολογίας.

Συντομογραφίες

αΜΕΑ= αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
 ΑΗΑ/ΑCС= American Heart Association / American College of Cardiology
 ΑΥΑ= αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης
 ESC= European Society of Cardiology
 ESH= European Society of Hypertension
 KDIGO= Kidney Disease: Improving Global Outcomes

SUMMARY

P.I. Georgianos, A. Karligkiotis, I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, V. Vaios, and V. Liakopoulos

Basic therapeutic principles in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease: An overview of recent clinical-trial evidence

Arterial Hypertension 2024; 33: 90-97.

In patients with chronic kidney disease (CKD), hypertension is very common and remains often poorly controlled. Non-pharmacological interventions, such as dietary sodium restriction, should be the initial step to the management of hypertension. When blood pressure (BP) remains unresponsive to non-pharmacological therapy, initiation of antihypertensive medications is the next step to achieve an adequate BP control. In CKD patients with severely-increased albuminuria, guidelines consistently and strongly recommend the preferential use of an agent blocking the renin-angiotensin-system (RAS) as first-line treatment. Patients who fail to achieve BP control despite adherence to triple therapy with a RAS-blocker, a long-acting dihydropyridine calcium-channel-blocker and a diuretic fulfill the diagnostic criteria of resistant hypertension. In such patients, the steroidal mineralocorticoid-receptor-antagonist (MRA) spironolactone is recommended by guidelines as the standard-of-care treatment, when the levels of estimated-glomerular-filtration-rate are > 45 ml/min/1.73 m² and the levels of serum potassium < 4.5 mmol/l. For patients with poorly controlled hypertension and stage 4 CKD, inclusive of patients with treatment-resistant hypertension, the CLICK trial has recently demonstrated that the thiazide-like diuretic chlorthalidone is effective in lowering ambulatory BP and in improving albuminuria. Novel therapies, such as sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and the non-steroidal MRA finerenone, have been added to our therapeutic armamentarium. These agents are not indicated for their BP-lowering effects, but guidelines strongly recommend their broad utilization for the improvement of cardiorenal outcomes. In this chapter, we discuss the basic principles in the diagnosis, classification and management of hypertension in patients with CKD who are not yet on dialysis. Key-words: blood pressure, CKD, hypertension, RAS-blockade, spironolactone, chlorthalidone.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease – treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant* 2023 June 24.
2. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019 July; 74(1):120-31.
3. Muntner P, Anderson A, Charleston J. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010 March; 55(3): 441-51.
4. Alencar de PN, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 October; 96(4): 983-94.
5. Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005 September; 46(3): 514-20.
6. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009 August; 24(8): 2400-6.
7. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015 October; 26(10): 2504-11.
8. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 March; 99(3S): S1-S87.
9. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 June 24; 6(6): CD010070.
10. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012 August; 82(3): 330-7.
11. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021 September 16; 385(12): 1067-77.
12. Gritter M, Wouda RD, Yeung SMH, et al. Effects of Short-Term Potassium Chloride Supplementation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022 September; 33(9): 1779-89.
13. Picard K, Barreto Silva MI, Mager D, Richard C. Dietary Potassium Intake and Risk of Chronic Kidney Disease Progression in Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2020 July 1; 11(4): 1002-15.
14. Mancia CG, Kreutz Co-Chair R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023 June 21.
15. 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: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017 November 13.
16. 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 September 20; 345(12): 861-9.
17. 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 September 20; 345(12): 851-60.
18. 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 November 20; 288(19): 2421-31.
19. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 November 14; 369(20): 1892-903.
20. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012 November 3; 367(23): 2204-13.
21. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010 December; 25(12): 3977-82.
22. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021 February; 32(2): 424-35.
23. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022 December 1; 387(22): 2021-32.
24. Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 August 7; 14(8): 1248-57.
25. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021 December 30; 385(27): 2507-19.
26. 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 November 21; 386(10008): 2059-68.
27. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 September; 8(9): 1583-90.
28. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016 February; 67(2): 387-96.
29. Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2022 January 24.
30. Agarwal R, Rossignol P, Garza D, et al. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. *Am J Nephrol* 2018; 48(3): 172-80.

31. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022 August 30; 146(9): 718-20.
32. Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone – old drugs, new uses – but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2022 Feb 25; 37(3): 407-8.
33. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007 August 14; 50(7): 563-72.
34. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, Papachristou E, Liakopoulos V. Therapeutic Advances in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2023 February 1; 24(3).
35. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 October 8; 383(15): 1436-46.
36. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022 November 4.
37. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 June 13; 380(24): 2295-306.
38. 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 December 3; 383(23): 2219-29.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9; 385(24): 2252-63.
40. Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep* 2022 March; 7(3): 436-43.
41. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022 Dec 1; 45(12): 2991-8.
42. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019 April; 42(4): 693-700.
43. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 September 1; 314(9): 884-94.
44. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023 February 1; 41(2): 295-302.