



*** Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου και νεότερες προσεγγίσεις που επιτρέπουν τη σταθερή χρήση τους**

**Ι. Κοντογιώργος¹
Χ. Κουρτίδου¹
Ε.Ι. Γεωργιανού¹**

**Μ. Ποικιλίδου¹
Β. Λιακόπουλος¹
Π.Ι. Γεωργιανός¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτενσίνης II (αΑΤII) αποτελεί βασικό πυλώνα θεραπείας των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), προσφέροντας τεκμηριωμένα καρδιονεφρικά οφέλη. Ωστόσο, παρά την ισχυρή σύσταση χρήσης τους από τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι αντιυπερτασικοί αυτοί παράγοντες παραμένουν υποσυνταγογραφούμενοι, κυρίως λόγω του φόβου για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπερκαλιαιμία, υπόταση και οξεία νεφρική βλάβη. Η υιοθέτηση διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών μπορεί να βελτιώσει τη χρήση των αναστολέων ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό αποτελεί έναν από τους κύριους τρόπους παρακολούθησης της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ, ενώ η χρήση καλιοδεσμευτικών παραγόντων, όπως η πατιρομέρη, καθώς και καλιουρητικών διουρητικών έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της υπερκαλιαιμίας και του ποσοστού των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία με αΜΕΑ ή αΑΤII. Ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής των αλδοκορτικοειδών φινερενόνη αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ΧΝΝ, η οποία σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με τη σπιρονολακτόνη. Επιπροσθέτως, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (αναστολείς SGLT-2), φάρμακα με τεκμηριωμένη καρδιο- και νεφρο-προστασία, αποτελούν μια θεραπευτική παρέμβαση που συμβάλλει στη συνέχιση της αγωγής με αναστολείς του ΣΡΑΑ. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται και αναλύονται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές που καθιστούν δυνατή τη χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ.



Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, υπερκαλιαιμία, αναστολή του ΣΡΑΑ, καρδιονεφρική προστασία

ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΗ ΕΜΠΟΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Για περισσότερες από δύο δεκαετίες, οι παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελούν την κύρια

θεραπευτική επιλογή που παρέχει τεκμηριωμένη καρδιονεφρική προστασία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά αυξημένη λευκοματουρία^{1,2}. Σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, μεγάλες τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Τμήμα Υπέρτασης, Β' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD • Β' Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ • Στ. Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54636 • Τηλ.: +30-2310-944-695 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

(αΜΕΑ) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (αΑΤII) υπερτερούν του εικονικού φαρμάκου και είναι πιο αποτελεσματικοί από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων όσον αφορά τον ρυθμό μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate – eGFR), καθώς και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας³⁻⁵. Δευτερογενείς αναλύσεις αυτών των μελετών έδειξαν επίσης ότι ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και κυρίως μείωση του κινδύνου για νοσηλεία λόγω απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας³⁻⁵.

Η καρδιονεφρική προστασία που προσφέρουν οι αΜΕΑ και αΑΤII επιτυγχάνεται μέσω αιμοδυναμικών και μη αιμοδυναμικών μηχανισμών, όπως οι αντινωπικές, οι αντιυπερπλαστικές και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις που φαίνεται να έχουν αυτοί οι αντιυπερτασικοί παράγοντες^{6,7}. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 18 μελέτες και 1.739 ασθενείς, κατέδειξε ότι η έναρξη αναστολών του ΣΡΑΑ παρέχει οφέλη ακόμα και σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα eGFR < 30 mL/min/1,73 m²⁸. Σε μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 34 μηνών φάνηκε ότι η έναρξη αΜΕΑ ή αΑΤII σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία χωρίς αναστολές του ΣΡΑΑ, συσχετίστηκε με μείωση κατά 34% του κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που να απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης⁸. Επιπλέον, η διακοπή των αναστολών του ΣΡΑΑ σε προχωρημένη ΧΝΝ δεν έχει αποδειχθεί ανώτερη σε σχέση με τη συνέχιση της θεραπείας, όσον αφορά τον μακροχρόνιο ρυθμό μείωσης του eGFR⁹.

Παρά το τεκμηριωμένο καρδιονεφρικό όφελος που προσφέρουν σε όλο το φάσμα της ΧΝΝ και τις ισχυρές συστάσεις των διεθνών οδηγιών^{1,2}, οι αΜΕΑ/αΑΤII υποσυνταγογραφούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Στη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), στην οποία συμμετείχαν 7.085 Αμερικανοί ενήλικες ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ή λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (urinary albumin to creatinine ratio-UACR) ≥ 30 mg/g, μελετήθηκαν τα ποσοστά χορήγησης αΜΕΑ/αΑΤII κατά την περίοδο 1999 έως 2014¹⁰. Η μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά χρήσης των αΜΕΑ/αΑΤII αυξήθηκαν σταδιακά από το 1999 έως το 2014, αλλά για άγνωστους λόγους η αυξητική αυτή τάση σταθεροποιήθηκε μετά το 2003. Έτσι, την περίοδο 2011-2014, μόνο το 40% των

ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ λάμβαναν θεραπεία με αΜΕΑ ή αΑΤII¹⁰. Σε μια πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων για τη συνταγογράφηση των αναστολών του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Αγγλία, φάνηκε ότι οι αντιυπερτασικοί αυτοί παράγοντες συνταγογραφήθηκαν σε λιγότερο από το ήμισυ του πληθυσμού με ΧΝΝ¹¹. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, ότι κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη τους διάφορους περιορισμούς που οι μελέτες αυτές έχουν, όπως η μεροληψία επιλογής δείγματος και τα ελλιπή δεδομένα.

Ένα ακόμα σημαντικό πρόβλημα που συναντούν οι κλινικοί ιατροί κατά τη χορήγηση των αναστολών του ΣΡΑΑ είναι ότι η θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς διακόπτεται συχνά λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως η υπερκαλιαιμία, η υπόταση και η οξεία νεφρική βλάβη (ONB)¹². Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 6 μελέτες παρατήρησης και 1 τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η διακοπή των αΜΕΑ/αΑΤII συσχετίστηκε με 42% υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας, με 25% υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και με 23% αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ONB¹³. Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης των δυσμενών αυτών εκβάσεων μπορεί να μειωθεί με την επανέναρξη της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι, σε σύγκριση με τη μόνιμη διακοπή, η επανέναρξη των αΜΕΑ/αΑΤII εντός ενός έτους από τη διακοπή σχετίστηκε με 15% χαμηλότερο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών και 30% χαμηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας¹⁴.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα, και αν θεωρήσουμε ότι οι συσχετισμοί αυτοί είναι αιτιολογικοί, η συνέχιση της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ που έχουν ισχυρή ένδειξη να λάβουν αυτή τη θεραπεία στις μέγιστες συνιστώμενες ή μέγιστες ανεκτές δόσεις, αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή για την επίτευξη καρδιαγγειακού και νεφρικού οφέλους. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι τα οφέλη που προκύπτουν από τη χορήγηση των αναστολών του ΣΡΑΑ επιτυγχάνονται χορηγώντας τη μέγιστη δόση των παραγόντων αυτών. Ωστόσο, οι μελέτες καταδεικνύουν ότι συχνά συνταγογραφούνται χαμηλότερες δόσεις, ενώ τα ποσοστά διακοπής ή μείωσης της δόσης μετά από επεισόδια υπερκαλιαιμίας φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλά, γεγονός που σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση¹⁵.

Στις επόμενες ενότητες του παρόντος άρθρου, συζητούμε τις διάφορες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές που επιτρέπουν τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αΜΕΑ/αΑΤΙΙ σε ασθενείς με ΧΝΝ και μέτρια έως σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία.

ΣΤΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΑΛΙΟΥ ΚΑΙ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι πρέπει να διενεργείται έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό εντός των πρώτων 2-4 εβδομάδων από την έναρξη ή την τιτλοποίηση της δόσης ενός αΜΕΑ ή αΑΤΙΙ, καθώς έτσι μειώνεται ο σχετικός κίνδυνος υπερκαλιαιμίας και ΟΝΒ¹. Με αυτόν τον τρόπο, ο κλινικός ιατρός μπορεί να εφαρμόσει διάφορα προληπτικά μέτρα για να αποφύγει την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη, η προτεινόμενη αυτή παρακολούθηση, μέσω ενός απλού εργαστηριακού ελέγχου, απέχει πολύ από το ιδανικό. Αυτό φάνηκε σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 141.252 βετεράνους με ΧΝΝ σταδίου 3-4, οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ και παρακολούθηθηκαν αναδρομικά για μια μέση διάρκεια 4,87 ετών¹². Συνολικά, καταγράφηκαν 135.346 περιστατικά διακοπής της θεραπείας, με διάμεσο χρονικό διάστημα τα 0,52 έτη μετά την έναρξή της¹². Κατά τους 6 μήνες που προηγήθηκαν της διακοπής, τα επίπεδα καλίου στον ορό ελέγχθηκαν μόνο στο 38% των περιπτώσεων¹². Περίπου το 61% των ασθενών έλαβε εκ νέου θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑΑ μετά την αρχική διακοπή. Ωστόσο, μόνο το 46% αυτών των ασθενών είχε κατάλληλη παρακολούθηση τόσο των επιπέδων καλίου όσο και κρεατινίνης ορού κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά την επανέναρξη της θεραπείας¹². Επιπροσθέτως, σε ένα επιπλέον 0,8% των ασθενών αξιολογήθηκαν μόνο τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, ενώ σε ένα επιπρόσθετο 2,3% των ασθενών πραγματοποιήθηκε μόνο μέτρηση των επιπέδων καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής περιόδου των 90 ημερών μετά την επανέναρξη της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ¹².

ΚΑΛΙΟΔΕΣΜΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δεδομένου ότι η υπερκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την υποσυνταγογράφηση, την υποδοσολογία ή και τη διακοπή (προσωρινή ή

μόνιμη) της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ^{16,17}, το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο η χορήγηση των διαθέσιμων πλέον νεότερων, ασφαλών και αποτελεσματικών δεσμευτικών παραγόντων του καλίου μπορεί να ξεπεράσει το εμπόδιο της υπερκαλιαιμίας, επιτρέποντας έτσι τη βέλτιστη χρήση των αΜΕΑ/αΑΤΙΙ σε ασθενείς με ΧΝΝ (Πίνακας 1). Η μελέτη AMBER (Patiromer versus Placebo to Enable Spironolactone Use in Patients with Resistant Hypertension and CKD trial) παρείχε τις πρώτες ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτή τη θεραπευτική στρατηγική¹⁸. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2β, 295 ασθενείς με μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με τον καλιοδεσμευτικό παράγοντα πατιρομέρη (8,4 gr άπαξ ημερησίως) είτε με εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σπειρονολακτόνη (σε δόση 25-50 mg άπαξ ημερησίως), προστιθέμενη στην ήδη λαμβανόμενη αντιυπερτασική τους αγωγή, η οποία συμπεριελάμβανε και αναστολείς του ΣΡΑΑ¹⁸. Σε μια διάρκεια παρακολούθησης 12 εβδομάδων, η θεραπεία με πατιρομέρη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επέτρεψε σε 20% περισσότερους ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία με σπειρονολακτόνη, με λιγότερα επεισόδια υπερκαλιαιμίας (διαφορά μεταξύ των ομάδων: 19,5%, 95% CI: 10%-29%)¹⁸. Επιπροσθέτως, η παραμονή στη θεραπεία με σπειρονολακτόνη, που ευοδώθηκε μέσω της χορήγησης πατιρομέρης, οδήγησε σε μια κλινικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg¹⁸.

Στη μελέτη DIAMOND (Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure)¹⁹, 1.115 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και υπερκαλιαιμία ή ιστορικό υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ, συμμετείχαν σε μια αρχική φάση προετοιμασίας, κατά την οποία τα επίπεδα καλίου ομαλοποιήθηκαν μέσω της χορήγησης πατιρομέρης, και η θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών βελτιστοποιήθηκε σε προκαθορισμένες δόσεις-στόχους¹⁹. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 878 τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια είτε για να συνεχίσουν τη θεραπεία με πατιρομέρη είτε για να λάβουν εικονικό φάρμακο¹⁹. Σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 27 εβδομάδων, οι ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν πατιρομέρη,

Πίνακας 1. Περίληψη των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολογούν τον ρόλο των νέων καρδιοεσμεικτών παραγόντων στη χορήγηση των αναστολέων του ΣΡΑΑ.

Παράμετρος	AMBER ¹⁸	DIAMOND ¹⁹
Σχεδιασμός	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
Χαρακτηριστικά ασθενών	Μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ	HFrEF και υπερκαλιαιμία ή ιστορικό υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τους αναστολείς του ΣΡΑΑ
N	295	878
Παρέμβαση	Πατιρομέρη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με θεραπεία ανοιχτής ετικέτας με σπειρονολακτόνη και την ήδη λαμβάνουσα αντιυπερτασική αγωγή	Αρχική φάση με χορήγηση πατιρομέρης και βελτιστοποίηση της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ. Ακολούθως, τυχαιοποίηση για συνέχιση αγωγής με πατιρομέρη ή με εικονικό φάρμακο.
Παρακολούθηση	12 εβδομάδες	27 εβδομάδες (διάμεση περίοδος)
Κύρια ευρήματα	■ Η χορήγηση πατιρομέρης επέτρεψε σε 20% περισσότερους ασθενείς να διατηρήσουν τη θεραπεία με σπειρονολακτόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ■ Η χρήση της σπειρονολακτόνης συνοδεύτηκε από μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg	■ Τα επίπεδα καλίου στο αίμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς υπό πατιρομέρη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. ■ Ο κίνδυνος επανεμφάνισης υπερκαλιαιμίας και ο κίνδυνος μείωσης της δόσης του ανταγωνιστή των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν πατιρομέρη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
Περιορισμοί	Η διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο ήταν μικρή και μη στατιστικά σημαντική	■ Πρώμιος τερματισμός της μελέτης λόγω χαμηλότερου από το αναμενόμενο ποσοστού συμμετοχής ■ Το αρχικό πρωτεύον καταληκτικό σημείο επανεκτιμήθηκε και η επίδραση της παρέμβασης στις καρδιοαγγειακές εκβάσεις παραμένει άγνωστη

Συνοψεύσεις: AMBER: Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease, DIAMOND: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Participants Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with reduced ejection fraction), ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενοσίνης-αλδοστερόνης.

πέτυχαν σταθερά χαμηλότερα επίπεδα καλίου στον ορό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁹. Επιπλέον, η πατιρομέρη μείωσε τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας υπερκαλιαιμίας, με τιμές καλίου $\geq 5,5$ mmol/l (HR: 0,63, 95% CI: 0,45-0,87), μείωσε την επίπτωση επεισοδίων υπερκαλιαιμίας (HR: 0,66, 95% CI: 0,53-0,81) και επέτρεψε σε περισσότερους ασθενείς να λάβουν την προκαθορισμένη δόση-στόχο του ανταγωνιστή υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (HR: 0,62, 95% CI: 0,45-0,87)¹⁹. Η μελέτη DIAMOND είχε αρχικά σχεδιαστεί για να διερευνήσει εάν η βελτιστοποίηση της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, μέσω της πατιρομέρης, βελτιώνει τις μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, η συμμετοχή στη μελέτη ήταν χαμηλότερη από την αναμενόμενη, εξαιτίας της πανδημίας COVID-19, οπότε η μελέτη

αυτή διακόπηκε πρόωρα και το κρίσιμο αυτό ζήτημα παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστο.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ μπορεί να μειωθεί με τη συγχορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης ή ενός θειαζιδικού διουρητικού²⁰. Για παράδειγμα, η χλωρθαλιδόνη είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ, προκαλώντας παράλληλα μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό²¹. Αντιθέτως, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της σπειρονολακτόνης, της προτιμώμενης θεραπευτικής επιλογής για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, είναι η υπερκαλιαιμία. Σε μία ενεργή πιλοτική μελέτη, 24 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3β/4 και μη καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης θα τυχαιοποιηθούν για να

λάβουν συνδυασμό σπιρονολακτόνης και χλωρθαλιδόνης ή σπιρονολακτόνης και εικονικού φαρμάκου για μία περίοδο 12 εβδομάδων (NCT05222191). Η μελέτη στοχεύει να καταδείξει ότι σε σύγκριση με τον συνδυασμό σπιρονολακτόνης και εικονικού φαρμάκου, η καλιούρηση που επιτυγχάνεται μέσω της χλωρθαλιδόνης θα μειώσει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη σπιρονολακτόνη και συνεπώς ο συνδυασμός σπιρονολακτόνης και χλωρθαλιδόνης θα είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Η χορήγηση στεροειδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, όπως η σπιρονολακτόνη, σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, με τον κίνδυνο αυτό να μειώνεται με τη χρήση του νέου μη στεροειδικού ανταγωνιστή του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, φινερενόνη. Η ανάλυση FIDELITY συμπεριέλαβε 13.026 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ένα ευρύ φάσμα ΧΝΝ²². Σε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η φινερενόνη (10-20 mg/ημέρα) υπερέιχε του εικονικού φαρμάκου στη βελτίωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών εκβάσεων, ενώ παρουσίασε και ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών²². Όπως ήταν αναμενόμενο, ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν φινερενόνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα μείζονα και κλινικά σημαντικά επεισόδια υπερκαλιαιμίας ήταν σπάνια²². Επίσης, τη θεραπεία διέκοψε μόνιμα λόγω υπερκαλιαιμίας μόνο το 1,7% των ασθενών υπό αγωγή με φινερενόνη έναντι του 0,6% των ασθενών υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο²². Η ήπια αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό με τη φινερενόνη αποδίδεται πιθανώς στον μοναδικό μηχανισμό δράσης αυτού του μη στεροειδικού ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, στον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου, στην απουσία ενεργών μεταβολιτών και στην ομοιόμορφη κατανομή του μεταξύ καρδιάς και νεφρών²³.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

Οι αναστολές του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT-2) αποτελούν τον δεύτερο πυλώνα θεραπείας για τη βελτίωση των καρδιονεφρικών εκβάσεων σε

ασθενείς με ΧΝΝ, με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2²⁴. Πέρα από την καρδιονεφρική προστασία που προσφέρουν, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί επιπρόσθετο όφελος σε αυτό που προκύπτει από τη χορήγηση των αναστολέων του ΣΡΑΑ, νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση αυτών των φαρμάκων σχετίζεται με επιπρόσθετα οφέλη, όπως η μείωση των επιπέδων καλίου, η πρόληψη επεισοδίων ΟΝΒ και η μείωση του κινδύνου για νοσηλεία από οποιαδήποτε αιτία^{24,25}. Κατά συνέπεια, η χορήγηση αναστολέων SGLT-2 μπορεί να αποτελεί μία ακόμη στρατηγική για την αντιμετώπιση των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διακοπής της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ. Η υπόθεση αυτή διερευνήθηκε σε μία συνδυαστική ανάλυση των μελετών CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) και DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in CKD)²⁶. Σε μία διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 2,2 ετών, 740 από τους 8.483 (8,7%) ασθενείς διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑΑ. Σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, η ενεργός θεραπεία με έναν αναστολέα SGLT-2 συσχετίστηκε με 15% χαμηλότερο κίνδυνο διακοπής της αγωγής με αΜΕΑ ή αΑΤΙΙ (HR: 0,85, 95% CI: 0,74-0,99)²⁶. Αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα που εμφανίζουν οι SGLT-2 αναστολές όσον αφορά τη συνέχιση των αΜΕΑ/αΑΤΙΙ, φάνηκε να είναι πιο έκδηλο στο υποσύνολο ασθενών με σοβαρότερη λευκωματουρία (UACR $\geq$ 1.000 mg/g)²⁶, για τους οποίους το προσδοκώμενο όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ είναι πιθανόν μεγαλύτερο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, τα ως τώρα δεδομένα καταδεικνύουν τη μη βέλτιστη χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πιθανές στρατηγικές οι οποίες μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά διακοπής των αναστολέων ΣΡΑΑ ή να συμβάλουν στη βέλτιστη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι εξής: α) η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά την έναρξη της θεραπείας, όπως υποδεικνύεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες^{1,2}, β) η συγχορήγηση νέων δεσμευτικών παραγόντων του καλίου σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με αναστολές του ΣΡΑΑ, γ) η συγχορήγηση καλιουρητικών διουρητικών, δ) η χορήγηση του μη

στεροειδικού, εκλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών φινερενόνη για την καρδιονεφρική προστασία σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και ε) η συνδυασμένη θεραπεία με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που συνιστώνται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως οι αναστολείς SGLT-2. Μένει σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές να αξιολογηθεί κατά πόσο η βελτιστοποίηση της χορήγησης αναστολέων του ΣΡΑΑ με τις παραπάνω στρατηγικές μεταφράζεται σε μακροχρόνιο όφελος και σε καλύτερες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ.

SUMMARY

I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, E.I. Georgiou, M. Pikilidou, V. Liakopoulos, P.I. Georgianos

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the treatment of patients with chronic kidney disease and newer approaches to enable their persistent use

Arterial Hypertension 2025; 34: 114-120.

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) inhibition with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) constitutes a cornerstone in the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD), offering well-documented cardiorenal benefits. However, despite strong recommendations for their use in clinical guidelines, these antihypertensive agents remain underprescribed, mainly due to concerns about adverse effects, such as hyperkalemia, hypotension, and acute kidney injury. The adoption of various therapeutic strategies can improve the use of RAAS inhibitors in patients with CKD. Regular monitoring of serum potassium and creatinine levels is one of the key approaches to ensure the safe administration of RAAS inhibitors. In addition, the use of potassium-binding agents such as patiomer, as well as kaliuretic diuretics, has been shown to be effective in reducing hyperkalemia and the rate of treatment discontinuation with ACE inhibitors or ARBs. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone represents a therapeutic option for patients with type 2 diabetes and CKD, associated with a lower risk of hyperkalemia as compared with spironolactone. Furthermore, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), drugs with well-established cardio- and nephroprotective effects, represent a therapeutic intervention that supports the continuation of background therapy with a RAAS inhibitor. This article presents and discusses several therapeutic options that enable the more persistent use of RAAS inhibitors in patients with albuminuric CKD.

Key-words: chronic kidney disease, hyperkalemia, RAAS inhibition, cardiorenal protection

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1-S87.
2. Mancia G, Kreutz 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Sardu C, Paolisso G, Marfella R. Inflammatory Related Cardiovascular Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. *Curr Pharm Des* 2020; 26(22): 2565-73.
7. Sardu C, Massetti M, Scisciola L, et al. Angiotensin receptor/Neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical beside. *Pharmacol Res* 2022; 182: 106303.
8. Ku E, Inker LA, Tighiouart H, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers for Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Retrospective Individual Participant-Level Meta-analysis of Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2024; 177(7): 953-63.
9. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387(22): 2021-32.
10. Murphy DP, Drawz PE, Foley RN. Trends in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use among Those with Impaired Kidney Function in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(7): 1314-21.
11. Forbes AK, Hinton W, Feher MD, et al. A Comparison of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Kidney Outcome Trial Participants with a Real-World Chronic Kidney Disease Primary Care Population. *Nephrol Dial Transplant* 2024; doi: 10.1093/ndt/gfae071.
12. Walther CP, Winkelmayer WC, Richardson PA, et al. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(10): 1893-9.
13. Tang C, Wen XY, Lv JC, et al. Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2023; 54(5-6): 234-44.

14. Hattori K, Sakaguchi Y, Oka T, et al. Estimated Effect of Restarting Renin-Angiotensin System Inhibitors after Discontinuation on Kidney Outcomes and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35(10): 1391-401.
15. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21(11 Suppl): S212-S20.
16. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int* 2018; 93(2): 325-34.
17. 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; 80(2): 164-73.
18. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208): 1540-50.
19. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4362-73.
20. Agarwal R, Verma A, Georgianos PI. Diuretics in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2025; doi: 10.1038/s41581-024-00918-x.
21. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(27): 2507-19.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474-84.
23. Georgianos PI, Agarwal R. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2021; 6(9): 2281-91.
24. Georgianos PI, Vaiao V, Koufakis T, Liakopoulos V. Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Using Four Pillars of Therapy: The Time to Act is Now. *Drugs* 2024; 84(11): 1337-46.
25. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2022; 145(19): 1460-70.
26. Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(12): 1965-75.