

*Αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης στη χρόνια νεφρική νόσο

**Φ. Ιατρίδης¹
Σ. Μάντη¹**

**Μ. Θεοδωρακοπούλου¹
Π. Σαραφίδης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και κίνδυνο εξέλιξης της XNN προς το τελικό στάδιο, παρά την ευρεία χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2. Η υπερενεργοποίηση της οδού της αλδοστερόνης συμβάλλει στον υψηλό υπολειπόμενο καρδιονεφρικό κίνδυνο. Αν και οι στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών (MRAs) είναι αποτελεσματικοί, η χρήση τους συχνά περιορίζεται λόγω ορμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών και του κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η φινερενόνη, ένας εκλεκτικός, μη στεροειδικός MRA, ανέδειξε καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη σε ασθενείς με XNN και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), με περιορισμένη επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Γενικά, οι μη στεροειδικοί MRAs φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στη μείωση των καρδιονεφρικών εκβάσεων σε ασθενείς με πρωτεύουσα διαβητική νεφρική νόσο, αποτελώντας έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση της αναστολής του μονοπατιού της αλδοστερόνης στη XNN, ενώ ο ρόλος τους σε μη διαβητικούς ασθενείς και σε εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα λευκωματουρίας παραμένει υπό διερεύνηση. Πιο πρόσφατα, οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (ASIs) έχουν αναδειχθεί ως υποσχόμενοι παράγοντες που καταστέλλουν άμεσα την παραγωγή της αλδοστερόνης. Σε αρχικές φάσεις μελετών σε ασθενείς με XNN, με ή χωρίς ΣΔ, έχει παρατηρηθεί μείωση της λευκωματουρίας και της αρτηριακής πίεσης, με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η άμεση αναστολή της σύνθεσης της αλδοστερόνης μπορεί να αποτελέσει μία νέα, συμπληρωματική στρατηγική για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιονεφρικού κινδύνου στη XNN. Οι εν εξελίξει μελέτες φάσης 3 θα είναι καθοριστικές για την ανάδειξη της κλινικής χρησιμότητας των ASIs και την ενσωμάτωσή τους σε μελλοντικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, αλδοστερόνη, αναστολείς συνθάσης αλδοστερόνης, λευκωματουρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

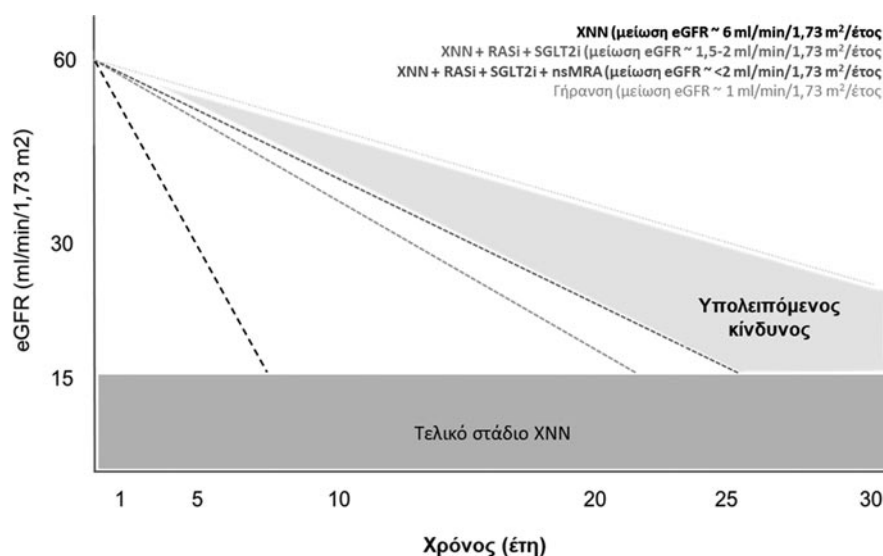
Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, που επηρεάζει πάνω από 800 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως¹, και προβλέπεται να καταστεί η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου έως το 2040². Χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ η ανάγκη θεραπείας υποκατάστασης, όταν η νόσος εξελίσσεται και φτάνει στο τελικό στάδιο, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα τόσο για τους ασθενείς όσο και για τα συστήματα υγείας³. Με βάση τα πα-

ραπάνω, η καθυστέρηση της εξέλιξης της XNN παραμένει βασική προτεραιότητα της δημόσιας υγείας. Επί δεκαετίες, οι διαθέσιμες νεφροπροστατευτικές θεραπείες σε άτομα με XNN περιορίζονταν σε αλλαγές του τρόπου ζωής, δηλαδή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), του σακχάρου και των λιπιδίων, σε συνδυασμό με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) ή ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blocker, ARB)⁴⁻⁶.

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντίνουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

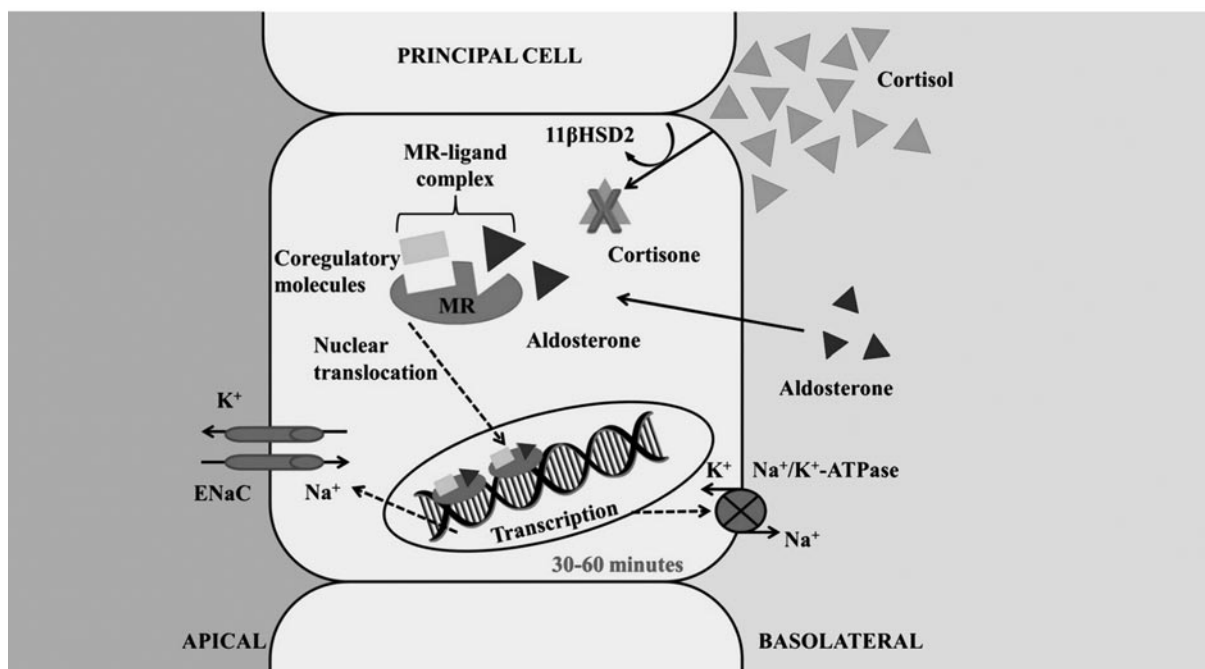


Σχήμα 1. Επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας στην μείωση του eGFR σε ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκριτικά με την σταδιακή μείωση του eGFR κατά $\sim 1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως λόγω φυσιολογικής γήρανσης, ένας ασθενής με ΧΝΝ θα παρουσιάσει πιο γρήγορη απώλεια κατά $\sim 6 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως. Η προσθήκη SGLT2i και nsMRA στη θεραπεία με RASi, θα ελαχιστοποιούσαν το ρυθμό μείωσης του eGFR, σε επίπεδα $1,5\text{-}2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ετησίως. Συμπληρωματικές θεραπείες που θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικές με κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στην διατήρηση του GFR σε ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται υπό αξιολόγηση και είναι απαραίτητες για την ελάττωση του υπολειπόμενου κινδύνου. eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, nsMRA: non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, RASi: Renin-Angiotensin System inhibitors, SGLT2i: Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος.

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες με νεφρικά κύρια καταληκτικά σημεία έχουν δείξει ότι οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2i) και οι μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) συμβάλλουν στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ, με μείωση του σχετικού κινδύνου για νεφρικά συμβάματα κατά περίπου 38% και 23% αντίστοιχα⁷⁻¹⁰. Συνεπώς, το σύγχρονο θεραπευτικό μοντέλο προτείνει τη χρήση ACEi/ARB και SGLT2i ως θεραπείες πρώτης γραμμής για τη ΧΝΝ, με τους μη στεροειδικούς MRAs να χρησιμοποιούνται επικουρικά για τη μείωση της υπολειπόμενης πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο (ΔΝΝ)¹¹⁻¹³. Ωστόσο, παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ δεν εξαλείφεται πλήρως (Σχήμα 1), και η αναζήτηση νέων θεραπειών με στόχο τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιοεμφρικού κινδύνου αποτελεί ενεργό πεδίο έρευνας. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ), είτε με συνδυασμό ACEi και ARB, είτε με συνδυασμό ενός εκ των ACEi/ARB με αναστολέα ρενίνης, εγκαταλείφθηκε πλήρως λόγω αυξημένου κινδύνου υπερχαλαιμίας, οξείας νεφρικής

βλάβης και καρδιαγγειακού θανάτου σε μεγάλες μελέτες με ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 (ΣΔΤ2)^{14,15}. Διάφορες μεταβολικές, αιμοδυναμικές και φλεγμονώδεις οδοί ερευνώνται ως πιθανοί στόχοι για την περαιτέρω μείωση του καρδιοεμφρικού κινδύνου¹⁶. Υποσχόμενες θεραπείες υπό διερεύνηση αποτελούν οι αγωνιστές του παρόμοιου υποδοχέα με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP1RA) και άλλοι παράγοντες βασισμένοι σε ινκρετίνες, οι αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs), οι ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (endothelin receptor antagonists, ERA), οι ενεργοποιητές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (soluble guanylate cyclase, sGC) και μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν φλεγμονώδεις οδούς¹⁶.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρέχει μια επικαιροποιημένη σύνοψη της φυσιολογίας της αλδοστερόνης, των περιορισμών των τρεχουσών στρατηγικών αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΠΑ) στη ΧΝΝ, καθώς και των θεραπευτικών δυνατοτήτων των παραγόντων που στοχεύουν την αλδοστερόνη –και πιο συγκεκριμένα των ASIs– στη διαχείριση του υπολειπόμενου καρδιοεμφρικού κινδύνου στη ΧΝΝ.



Σχήμα 2. Επιδράσεις της αλδοστερόνης μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MR) στα κύρια κύτταρα του άπω νεφρώνα. Οι MR έχουν παρόμοια συγγένεια για την αλδοστερόνη και την κορτιζόλη. Ωστόσο, στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, το ένζυμο 11-βήτα-υδροξυστεροειδική-δεϋδρογενάση τύπου 2 (11β-HSD2) μετατρέπει την κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη, επιτρέποντας στην αλδοστερόνη να δρά ως ο κύριος συνδέτης του MR, παρά τις πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης συστηματικά. Η αλδοστερόνη διαχέεται ελεύθερα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και συνδέεται στη θέση πρόσδεσης του MR. Το σύμπλοκο MR-αλδοστερόνης μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου και οδηγεί σε επιστράτευση ρυθμιστικών μορίων (διεγερτικών ή κατασταλτικών). Αυτό ενισχύει τη σύνθεση επιθηλιακών διαύλων νατρίου (ENaC) στην κορυφαία μεμβράνη και Na^+/K^+ -ATPασών στη βασικοπλάγια μεμβράνη, προωθώντας την επαναρρόφιση νατρίου και την έκκριση καλίου. Αυτή η κλασική γενωμική απόκριση συμβαίνει τυπικά 30-60 λεπτά μετά την έκκριση ή χορήγηση αλδοστερόνης (άδεια από Alexandrou et al.²²).

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η αλδοστερόνη αποτελεί μια στεροειδή ορμόνη που παράγεται και εκκρίνεται από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Η παραγωγή της ρυθμίζεται κυρίως από το ΣΡΑΑ, με επιπρόσθετη ρύθμιση από τα επίπεδα καλίου και την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH)¹⁷. Η χοληστερόλη λειτουργεί ως πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση της αλδοστερόνης μέσω μιας σειράς ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450, μεταξύ αυτών και τη συνθάση της αλδοστερόνης (CYP11B2)¹⁸. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση αλδοστερόνης είναι η αγγειοτενσίνη II, η οποία παράγεται ως απόκριση σε απώλεια όγκου και νατρίου, μείωση της αιμάτωσης των νεφρών και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)¹⁸. Η αγγειοτενσίνη II δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς (AT1R) στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης, ενεργοποιώντας ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που ενισχύουν τη δράση της CYP11B2¹⁸.

Τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα καλίου επίσης διεγείρουν άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης, προκαλώντας εκπόλωση της μεμβράνης των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης. Επιπλέον, η ACTH μπορεί παροδικά να ενισχύσει τη σύνθεση αλδοστερόνης, αν και ο ρόλος της είναι ήσσονος σημασίας σε σύγκριση με την αγγειοτενσίνη II και το κάλιο¹⁸.

Η αλδοστερόνη παίζει κρίσιμο ρόλο στην ισορροπία υγρών, τη ρύθμιση της ΑΠ και την ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών¹⁹. Επιπλέον, συμμετέχει και στην επιδιόρθωση των ιστών, λειτουργώντας ως συνδέτης του πυρηνικού υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptor, MR) σε διάφορους ιστούς (π.χ. καρδιά, νεφροί, ινοβλάστες), οδηγώντας σε φλεγμονή και ίνωση^{20, 21}. Οι MR εκφράζονται τόσο σε επιθηλιακά όσο και σε μη επιθηλιακά κύτταρα και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες γονιδίων, που ρυθμίζουν κυτταρικές διεργασίες¹⁹. Στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (Σχήμα 2), η αλδοστερόνη ασκεί τις κλασικές της δράσεις, δηλαδή κατακράτηση νατρίου και

αποβολή καλίου και κατιόντων υδρογόνου, μέσω μεταγραφής γονιδίων διαύλων, όπως ο επιθηλιακός διάυλος νατρίου (epithelial sodium channel, ENaC), ο ανταλλάκτης $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ και διάυλοι καλίου (Renal Outer Medullary Potassium, ROMK)²². Επιπλέον, η ενεργοποίηση του MR σε μη επιθηλιακά κύτταρα –όπως τα κύτταρα του μυοκαρδίου, τα λεία μυϊκά κύτταρα, οι ινοβλάστες και τα μακροφάγα στην καρδιά, καθώς και τα μονοκύτταρα και τα μεσαγγειακά κύτταρα– επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση ιστών, αλλά μπορεί επίσης να προάγει τη φλεγμονή και την ίνωση^{11,19,22}. Παρόμοιες δράσεις έχουν παρατηρηθεί και σε επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών, όπως τα ποδοκύτταρα και τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα^{11,19,22}.

Ως μέλος της οικογένειας των στεροειδών ορμονών του φλοιού των επινεφριδίων, η αλδοστερόνη παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με τα γλυκοκορτικοειδή, όπως η κορτιζόλη. Και οι δύο ορμόνες αλληλεπιδρούν με τους MR και τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς (glucocorticoid receptors, GR), οι οποίοι συχνά συνεκφράζονται στους ίδιους ιστούς²¹. Αν και η κορτιζόλη είναι ο μοναδικός συνδότης των GR, τόσο η κορτιζόλη όσο και η αλδοστερόνη έχουν υψηλή συγγένεια πρόσδεσης για τους MR. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις κορτιζόλης σε πολλούς ιστούς είναι πολύ υψηλότερες από αυτές της αλδοστερόνης^{20, 21}. Ωστόσο, στα επιθηλιακά κύτταρα του άνω εσπειραμένου σωληναρίου, εκφράζεται σε αφθονία το ένζυμο 11-β-υδροξυστεροειδική-δεϋδρογενάση τύπου 2 (11βHSD2), το οποίο μετατρέπει την κορτιζόλη στην ανενεργή κορτιζόνη, καθιστώντας έτσι την αλδοστερόνη τον κύριο συνδότη των MR στα κύτταρα αυτά^{23, 24}. Αντίθετα, σε άλλα κύτταρα, όπως τα ποδοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα μυοκαρδιακά κύτταρα, τα επίπεδα της 11βHSD2 είναι ελάχιστα ή ανύπαρκτα, με αποτέλεσμα η κορτιζόλη να επικρατεί ως ο κύριος συνδότης των MR^{23, 24}.

ΓΕΝΩΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΓΕΝΩΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η αλδοστερόνη δρα μέσω γενωμικών και μη γενωμικών οδών. Το κλασικό μοντέλο δράσης της αλδοστερόνης ακολουθεί τη γενωμική οδό, δηλαδή μετά τη διάχυσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η αλδοστερόνη συνδέεται με τον MR στο κυτταρόπλασμα και το σύμπλοκο αλδοστερόνης-MR μετακινείται στον πυρήνα, όπου ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων^{25, 26}. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση και δραστηριότητα του ENaC στα επιθηλιακά κύτταρα του άνω εσπειρα-

μένου σωληναρίου, καθώς και στην παρωτίδα και το παχύ έντερο, με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση νατρίου²⁷. Η δράση αυτή της αλδοστερόνης μέσω των MR ολοκληρώνεται σε 30-60 λεπτά μετά την έκκριση ή τη χορήγηση της ορμόνης^{25, 28}.

Ωστόσο, η αλδοστερόνη έχει και μη γενωμικές δράσεις, οι οποίες είναι ταχείες δράσεις και δεν μπορούν να εξηγηθούν από την παραδοσιακή γενωμική οδό ούτε να ανασταλούν από κλασικούς αναστολείς μεταγραφής γονιδίων όπως η ακτινομυκίνη D ή οι στεροειδικοί MRAs²⁹. Οι δράσεις αυτές, οι οποίες θεωρείται ότι διαμεσολαβούνται επίσης από τους MR, στους νεφρούς περιλαμβάνουν ταχείες αλλαγές στο ενδοκυτταρικό pH και την αγωγιμότητα της κυτταρικής μεμβράνης για ιόντα υδρογόνου και κάλιο, πιθανόν διαμεσολαβούμενες μέσω του αντιμεταφορέα Na^+/H^+ ²⁹. Στην καρδιά, οι μη γενωμικές δράσεις σχετίζονται με ενίσχυση της δραστηριότητας του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ και της $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ ²⁹. Αντίστοιχα, η *in vitro* χορήγηση αλδοστερόνης σε λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων προκαλεί σημαντική αύξηση του ενδοκυτταρικού pH μέσα σε λεπτά – μια δράση που αναστέλλεται από έναν πειραματικό αναστολέα ανοιχτού δακτυλίου, αλλά όχι από τον κλασικό στεροειδικό αναστολέα κλειστού δακτυλίου, σπιρονολακτόνη²⁹. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι ο κλασικός MR μπορεί να ευθύνεται και για τις μη γενωμικές δράσεις της αλδοστερόνης.

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Σε περίπου 10% έως 53% των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ACEi/ARB, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα αυξάνονται εκ νέου 6-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ένα φαινόμενο γνωστό ως «διαφυγή αλδοστερόνης» (aldosterone breakthrough). Αυτή η επανεμφάνιση της έκκρισης αλδοστερόνης μπορεί να συμβάλλει στη συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη και προϊνωτική δραστηριότητα σε μη επιθηλιακούς ιστούς, παρά την αναστολή του ΣΡΑ^{19, 30, 31}. Νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αλδοστερόνη, πέραν των κλασικών της ενεργειών σε επιθηλιακά κύτταρα, ασκεί επιπρόσθετες επιβλαβείς δράσεις, ιδιαίτερα στα αγγεία, τους νεφρούς και την καρδιά. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι η διαφυγή αλδοστερόνης μπορεί να αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την πρόοδο της νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με αποκλειστές του ΣΡΑ^{24, 32}.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΟΥΝ ΤΗΝ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ

Στεροειδικοί και μη στεροειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών

Οι πρώτοι MRAs που αναπτύχθηκαν ήταν στεροειδικοί και χρησιμοποιούνται εδώ και περισσότερα από 50 χρόνια. Σε αυτούς, συμπεριλαμβάνονται η μη εκλεκτική σπιρονολακτόνη, ο μεταβολίτης της, κανρενόνη, και η εκλεκτική επλερενόνη. Είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της ΑΠ και στη μείωση του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου³³. Η σπιρονολακτόνη (ή η επλερενόνη, εάν η πρώτη δεν είναι ανεκτή) χρησιμοποιείται εδώ και καιρό για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη σπιρονολακτόνη ως το πιο αποτελεσματικό φάρμακο 4ης γραμμής στη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης⁶. Τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και η επλερενόνη αποτελούν σύσταση Κατηγορίας I, Επιπέδου A για τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)³⁴. Σε ό,τι αφορά τη νεφροπροστασία, πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι στεροειδικοί MRAs μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα πρωτεϊνουρίας και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ σε ασθενείς με διαβητική ή μη νεφρική νόσο^{22, 35}. Ωστόσο, η χρήση τους μπορεί να περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες – κυρίως τις ορμονικές επιδράσεις και την υπερκαλιαιμία, ιδίως σε ασθενείς με ΧΝΝ^{22, 35}.

Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί και να βελτιωθεί το προφίλ οφέλους-κινδύνου, έχουν αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία μη στεροειδικοί MRAs, όπως η φινερενόνη, η εσαξερενόνη και η οσεδουρενόνη¹¹. Η φινερενόνη είναι ο καλύτερα μελετημένος και ευρύτερα διαθέσιμος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας³⁶. Σε σύγκριση με τους στεροειδικούς MRAs, η φινερενόνη παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και ισχύ για τον MR, δρα ως «παθητικός» ανταγωνιστής, δεν διεισδύει στο κεντρικό νευρικό σύστημα και δεν σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τις ορμόνες του φύλου²⁰. Αξιοσημείωτο είναι ότι, ενώ οι στεροειδικοί MRAs συσσωρεύονται κυρίως στους νεφρούς, η φινερενόνη κατανέμεται ομοιόμορφα σε καρδιά και νεφρούς. Αυτό το φαρμακοκινητικό προφίλ ενδέχεται να προσφέρει πιο ευνοϊκή ισορροπία ηλεκτρολυτών και μειωμένο κίνδυνο κατακράτησης καλίου³⁷. Τα τελευταία χρόνια, οι μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD έδειξαν ότι

η προσθήκη της φινερενόνης στη βέλτιστη καθιερωμένη αγωγή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τα καρδιαγγειακά και νεφρικά τελικά σημεία σε ασθενείς με ΣΔτ2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ^{7, 8}. Και στις δύο μελέτες αναφέρθηκε αρχική μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR), ακολουθούμενη από βραδύτερο ρυθμό μείωσης στη συνέχεια, και μείωση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) κατά 40%^{7, 8}. Οι αντιυπερτασικές δράσεις της φινερενόνης σε αυτές τις μεγάλες κλινικές δοκιμές ήταν μέτριες (περίπου 2-4 mmHg), συγκριτικά με τις επιδράσεις των στεροειδικών MRAs. Ωστόσο, μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ παρατηρήθηκε σε post-hoc ανάλυση υποομάδας ασθενών με ΧΝΝ και ανθεκτική υπέρταση, όπου η φινερενόνη οδήγησε σε μείωση της 24ωρης συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) κατά 7 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο³⁸.

Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης

Οι ASIs βρίσκονται υπό ανάπτυξη για πάνω από μία δεκαετία, με στόχο τη μείωση των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης τόσο στο πλάσμα όσο και στους ιστούς, μειώνοντας έτσι τις εξαρτώμενες και μη εξαρτώμενες από τον MR δράσεις στα διάφορα όργανα-στόχους³⁹. Ωστόσο, η εξέλιξή τους έχει αντιμετωπίσει σημαντικές προκλήσεις. Ένα βασικό εμπόδιο είναι η υψηλή δομική ομοιότητα (>90%) μεταξύ του ενζύμου-στόχου, της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2), και της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1), η οποία είναι απαραίτητη για το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσης της κορτιζόλης³⁹. Αυτή η ομοιότητα έχει οδηγήσει σε ανεπιθύμητη αναστολή της CYP11B1 από ASI πρώτης γενιάς, προκαλώντας διαταραχή στη σύνθεση κορτιζόλης και κλινικά σημαντική επινεφριδική ανεπάρκεια^{39, 40}. Επιπλέον, προκλήθηκε συσσώρευση πρόδρομων αλδοκορτικοειδών, όπως η 11-δεοξυκορτικοστερόνη, αντικρούοντας τις αναμενόμενες αντιυπερτασικές επιδράσεις των φαρμάκων αυτών. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, η ανάπτυξη ASI νέας γενιάς με βελτιωμένη εκλεκτικότητα για την CYP11B2, όπως το baxdrostat, το lorundrostat και το vica-drostat, έχει αποφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε πρώιμες φάσεις κλινικών μελετών⁴¹⁻⁴³.

Κλινικές μελέτες με αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Υπάρχουν λίγες μελέτες που αξιολόγησαν τις φαρ-

μακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης 1, με παράλληλες ομάδες, σε ασθενείς με διαφορετικό βαθμό νεφρικής λειτουργίας ($eGFR \geq 60$ mL/min, $eGFR$ 15-59 mL/min ή ΧΝΝ τελικού σταδίου με $eGFR < 15$ mL/min), η χορήγηση μίας δόσης 10 mg baxdrostat οδήγησε σε παρόμοιες καμπύλες χρόνου-συγκέντρωσης στο πλάσμα και φαρμακοκινητικές παραμέτρους στα ούρα και στις τρεις ομάδες, υποδηλώνοντας ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω φαρμακοκινητικών διαφορών⁴⁴. Σε άλλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 1-2, 58 ασθενείς με ΣΔ και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ ($eGFR$ 20-75 mL/min/1,73 m² και UACR 200-3.500 mg/g) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 6:1 να λάβουν από του στόματος μία φορά ημερησίως είτε BI 690517 (vicadrostat) σε δόσεις 3, 10 ή 40 mg, είτε επλερενόνη 25-50 mg, είτε εικονικό φάρμακο, για 28 ημέρες. Το vicadrostat ήταν γενικά καλά ανεκτό (13,8% εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο), μείωσε σημαντικά τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα (καταστολή σε όλες τις δόσεις vicadrostat, αλλά όχι επλερενόνης ή εικονικού φαρμάκου) και μείωσε την πρωτεϊνουρία (μεταβολή UACR $\geq 20\%$ παρατηρήθηκε στο 61,1%, 53,8% και 80,0% με 3, 10 και 40 mg vicadrostat, αντίστοιχα, έναντι 37,5% με το εικονικό φάρμακο)⁴⁵.

Μέχρι σήμερα, μόνο μία τυχαιοποιημένη, μελέτη φάσης 2 έχει διεξαχθεί με ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ⁴⁶. Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη, συμμετείχαν 586 ασθενείς με ΧΝΝ και πρωτεϊνουρία ($eGFR$ 30-90 mL/min/1,73 m² και UACR 200-5.000 mg/g), που λάμβαναν μέγιστες ανεκτές δόσεις αναστολέων του ΣΡΑ και είχαν κάλιο ορού $< 4,8$ mmol/L. Ασθενείς με ένδειξη για θεραπεία με MRAs αποκλείστηκαν. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι συμμετέχοντες αρχικά τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε μια φάση χορήγησης εμπαγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου 8 εβδομάδων. Στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1:1) για 14 εβδομάδες σε θεραπεία με vicadrostat μία φορά ημερησίως σε δόσεις 3, 10 ή 20 mg, ή με εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές και το συντονιστικό κέντρο ήταν τυφλοί ως προς την τυχαιοποιημένη αγωγή. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του UACR από τη δεύτερη τυχαιοποίηση μέχρι το τέλος της θεραπείας. Ο μέσος $eGFR$ ήταν 51,9 mL/min/1,73 m² και η διάμεση τιμή UACR ήταν 426 mg/g. Η μονοθεραπεία με vicadrostat μείωσε σημαντικά το UACR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και η μείωση

ήταν δοσοεξαρτώμενη [3% (95% CI -19 έως 17) με εικονικό φάρμακο, -22% (-36 έως -7) με vicadrostat 3 mg, -39% (-50 έως -26) με vicadrostat 10 mg, -37% (-49 έως -22) με vicadrostat 20 mg]. Η προσθήκη vicadrostat στην εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε παρόμοιες μειώσεις του UACR, υποδεικνύοντας συμπληρωματικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων οι ASIs και οι SGLT2i ελαττώνουν τον νεφρικό κίνδυνο. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε στο 10%, 15% και 20% των ομάδων με 3 mg, 10 mg και 20 mg vicadrostat, αντίστοιχα, και στο 6% όσων έλαμβαναν εικονικό φάρμακο (με ή χωρίς εμπαγλιφλοζίνη). Ωστόσο, το 86% των περιστατικών υπερκαλιαιμίας δεν χρειάστηκε παρέμβαση. Επινεφριδική ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια ειδικού ενδιαφέροντος στο 2% των ασθενών που έλαβαν vicadrostat έναντι 1% μεταξύ όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης⁴⁶.

Κλινικές μελέτες με αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης σε άλλους πληθυσμούς

Μέχρι σήμερα, οι μοναδικές μελέτες φάσης 2 που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς εκτός ΧΝΝ αφορούν ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μελέτη BrigHTN⁴⁷ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του baxdrostat σε 248 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν baxdrostat σε δόσεις 0,5 mg, 1 mg ή 2 mg ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ τη 12η εβδομάδα από την αρχική τιμή. Το baxdrostat οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της ΣΑΠ (-12,1 mmHg, -17,5 mmHg και -20,3 mmHg με δόσεις 0,5 mg, 1 mg και 2 mg, αντίστοιχα, έναντι -9,4 mmHg με το εικονικό φάρμακο). Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές για τις δόσεις 1 mg (-8,1 mmHg, $P = 0,003$) και 2 mg (-11,0 mmHg, $P < 0,001$) έναντι του εικονικού φαρμάκου. Το baxdrostat ήταν καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επινεφριδική ανεπάρκεια. Παροδική υπερκαλιαιμία $\geq 6,0$ mmol/L εμφανίστηκε σε 2 περιπτώσεις και υποχώρησε μετά από προσωρινή διακοπή⁴⁷. Στην παρόμοια μελέτη HALO⁴⁸, 249 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε παρόμοια σχήματα baxdrostat⁴⁸. Αν και παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις ΣΑΠ με όλες τις δόσεις (-17,0 mmHg, -16,0 mmHg και -19,8 mmHg με δόσεις 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, αντίστοιχα), η απροσδόκητα μεγάλη μείωση με το εικονικό φάρμακο

(-16,6 mmHg) εμπόδισε την εμφάνιση στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Post-hoc αναλύσεις υποστήριξαν ότι η κακή συμμόρφωση των ασθενών μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα, καθώς διαπιστώθηκαν αποκλίσεις μεταξύ των μετρούμενων δισκίων και των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα σε ορισμένα κέντρα. Ωστόσο, το baxdrostat παρέμεινε καλά ανεκτό, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁸. Τέλος, στη μελέτη Target-HTN, 167 ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κατεσταλμένη δραστηριότητα ρενίνης (plasma renin activity, PRA $\leq 1,0$ ng/mL/h) και αυξημένη αλδοστερόνη ($\geq 1,0$ ng/dL), τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή lorundrostat σε 5 διαφορετικές δόσεις⁴⁹. Οι δόσεις 50 mg και 100 mg ημερησίως μείωσαν τη ΣΑΠ κατά 9,6 mmHg και 7,8 mmHg, αντίστοιχα, μετά από 8 εβδομάδες. Σε δεύτερη υποομάδα 37 ασθενών με μη κατεσταλμένη PRA ($>1,0$ ng/mL/h), η μείωση της ΣΑΠ με 100 mg lorundrostat ήταν ακόμη μεγαλύτερη (-11,4 mmHg έναντι εικονικού φαρμάκου). Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό, με 6 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας $\geq 6,0$ mmol/L, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν μόνο με προσαρμογή της δόσης. Δεν καταγράφηκαν περιστατικά επινεφριδικής ανεπάρκειας⁴⁹.

Κύριες μελέτες με αναστολείς συνθάσης της αλδοστερόνης με νεφρολογικό ενδιαφέρον

Υπάρχουν αρκετές τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η μελέτη EASi-Kidney θα τυχαιοποιήσει περίπου 11.000 άτομα με ΧΝΝ, με ή χωρίς ΣΔτ2, σε θεραπεία με viciadrostat έναντι εικονικού φαρμάκου, και θα εξετάσει εάν ο συνδυασμός viciadrostat και εμπαγλιφλοζίνης μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ και της εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη⁵⁰. Επιπλέον, δύο ακόμα τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 3 (NCT06268873, NCT06742723) διεξάγονται σε ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση. Οι μελέτες αυτές εξετάζουν την επίδραση των ASIs στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και τις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Τέλος, υπάρχουν και τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν τη χρήση του baxdrostat στην ανθεκτική υπέρταση (NCT06344104, NCT06168409). Αυτές οι μελέτες αναμένεται να καθορίσουν τον θεραπευτικό ρόλο των ASIs τόσο στη νεφρική όσο και την καρδιαγγειακή προστασία, και πιθανώς να οδηγήσουν στην ενσωμάτωσή τους στις μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές για τη ΧΝΝ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την πρόοδο στη διαχείριση της ΧΝΝ, υπάρχει σημαντικός υπολειπόμενος καρδιονεφρικός κίνδυνος για τους ασθενείς που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπεία (η οποία πλέον περιλαμβάνει ACEi/ARB και SGLT2i ως θεραπείες πρώτης γραμμής). Η αλδοστερόνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, τόσο στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών, όσο και στην πρόκληση φλεγμονής και ίνωσης στους νεφρούς, την καρδιά και τα αγγεία. Το φαινόμενο της διαφυγής της αλδοστερόνης κατά τη θεραπεία με ACEi/ARB πιθανώς συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές. Οι μη στεροειδικοί MRAs, ειδικά η φινερενόνη, έχουν δείξει ευνοϊκές νεφροπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές δράσεις σε ασθενείς με ΣΔ και πρωτεϊνουρία. Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (όπως εκείνοι χωρίς ΣΔ ή με μετρίως αυξημένη ή φυσιολογική λευκωματινουρία) εξακολουθεί να εμφανίζει αυξημένο υπολειπόμενο κίνδυνο. Σε αυτό το πλαίσιο, οι ASIs προσφέρουν μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την αναστολή της αλδοστερόνης, με πρώιμες κλινικές μελέτες να αναφέρουν αποτελεσματικότητα και καλή ανεκτικότητα τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς. Οι εν εξελίξει μελέτες φάσης 3 αναμένεται να αποσαφηνίσουν περαιτέρω τον ρόλο τους στην καθημερινή νεφρολογική πρακτική και πιθανώς να συμβάλουν στον επαναπροσδιορισμό του θεραπευτικού πλάνου για τη ΧΝΝ στο μέλλον.

SUMMARY

F. Iatridi, S. Manti, M.P. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
Aldosterone synthase inhibition in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2025; 34: 211-219.

Chronic kidney disease (CKD) remains a major contributor to cardiovascular morbidity and progression to kidney failure, even with established therapies such as renin-angiotensin system inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i). Persistent activation of the aldosterone pathway has been implicated in the residual cardiorenal risk observed in these patients. Although traditional steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are effective, their clinical use is often constrained by hormonal adverse events and the risk of hyperkalemia. Non-steroidal MRAs, particularly finerenone, have demonstrated clinical benefits in patients with albuminuric diabetic kidney disease (DKD), suggesting that broader inhibition of the aldosterone pathway may be beneficial in CKD. Finerenone is a selective non-steroidal MRA with proven

cardiovascular and renal advantages in DKD, despite limited effects on blood pressure (BP). However, its utility in non-diabetic CKD patients and those with lower albuminuria levels remains unclear. Recently, aldosterone synthase inhibitors (ASIs) have emerged as a novel approach, directly targeting aldosterone production. Early clinical trials in both diabetic and non-diabetic CKD populations indicate reductions in albuminuria and BP, along with a favorable safety profile. Ongoing phase 3 trials will determine the potential of ASIs to complement existing therapies and address residual risk in CKD.

Key-words: chronic kidney disease, aldosterone, aldosterone synthase inhibitors, albuminuria, cardiovascular risk

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2019; 34: 1803-5.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl* 2018; 392(10159): 2052-90.
- Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R; ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Clin Kidney J* 2023; 16: 403-7.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
- 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: 536-46.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström 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; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-63.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-29.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-27.
- Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J* 2023; 16(11): 1885-907.
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022; 102(5): 974-89.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105: S117-S314.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204-13.
- 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.
- Nardone M, Yau K, Kugathasan L, et al. Upcoming drug targets for kidney protective effects in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2025; 40: i47-i58.
- Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20.
- Johnston JG, Welch AK, Cain BD, et al. Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects. *Compr Physiol* 2023; 13(2): 4409-91. doi: 10.1002/cphy.c190043.
- Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou M-E, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2018; 24(46): 5528-36.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42(2): 152-61.
- Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014; 4(3): 965-94.
- Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial* 2022; 2(2): 163-82.
- Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019; 96(2): 302-19.
- Young MJ, Kanki M, Fuller PJ, Yang J. Identifying new cellular mechanisms of mineralocorticoid receptor activation in the heart. *J Hum Hypertens* 2021; 35(2): 124-30.
- Yang J, Chang CY, Safi R, et al. Identification of ligand-selective peptide antagonists of the mineralocorticoid receptor using phage display. *Mol Endocrinol* 2011; 25(1): 32-43.
- Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007; 5: e012.

27. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186(1): 1-20.
28. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev* 2017; 22(1): 65-89.
29. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; 26(3): 313-21.
30. Bombback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(9): 486-92.
31. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13(1): 217-9.
32. Shrestha A, Che RC, Zhang AH. Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165: 325-46.
33. Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Kanbay M, Sarafidis PA. Mineralocorticoid receptor antagonists for cardioprotection in chronic kidney disease: a step into the future. *J Hum Hypertens* 2022; 36(8): 695-704.
34. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): 4-131.
35. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019; 37(12): 2307-24.
36. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(5): 602-12.
37. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64(1): 69-78.
38. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2022; 16(2): 293-302.
39. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 36-43.
40. Amar L, Azizi M, Menard J, et al. Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56(5): 831-8.
41. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(3): e557-e65.
42. Helmecki W, Hundemer GL. Targeting aldosterone to improve cardiorenal outcomes: from nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists to aldosterone synthase inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2025; 34(3): 241-6.
43. Marzano L, Merlo M, Martinelli N, et al. Efficacy and Safety of Aldosterone Synthase Inhibitors for Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Hypertens* 2025; 82(4): e47-e56.
44. Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, et al. Results from a Phase 1 Study Assessing the Pharmacokinetics of the Aldosterone Synthase Inhibitor Baxdrostat in Participants with Varying Degrees of Renal Function. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024; 13(4): 410-8.
45. Bornstein SR, de Zeeuw D, Heerspink HJL, et al. Aldosterone synthase inhibitor (BI 690517) therapy for people with diabetes and albuminuric chronic kidney disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase I trial. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(6): 2128-38.
46. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2024; 403(10424): 379-90.
47. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388(5): 395-405.
48. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 393(14): 1363-74.
49. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(12): 1140-50.
50. Judge PK, Tuttle KR, Staplin N, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes in chronic kidney disease with the aldosterone synthase inhibitor vicadrostat (BI 690517): a rationale for the EASi-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2024; 40(6): 1175-86.