



* Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αρρυθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση: Σύγχρονες εξελίξεις και κλινικές προοπτικές

**Μ. Θεοδωρακοπούλου¹ Α. Γεωργίου¹
Φ. Ιατρίδη¹ Π. Σαραφίδης¹
Α. Θεοδοσιάδη¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνή στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και συχνά παραμένει αρρυθμιστη παρά τα υψηλά ποσοστά θεραπείας. Η ανθεκτική υπέρταση εμφανίζεται έως και στο 40% των ασθενών με ΧΝΝ και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα. Η διαταραχή ρύθμισης της αλδοστερόνης διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε αυτό το πλαίσιο, συμβάλλοντας όχι μόνο στην κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, αλλά και στη φλεγμονή, την ίνωση και τη βλάβη οργάνων-στόχων στους νεφρούς, την καρδιά και το αγγειακό σύστημα. Παρότι η σπιρονολακτόνη συνιστάται ως ο προτιμώμενος 4^{ος} παράγοντας στην ανθεκτική υπέρταση, η χρήση της σε προχωρημένη ΧΝΝ περιορίζεται λόγω των λίγων διαθέσιμων δεδομένων, καθώς και των υψηλών ποσοστών υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs) αποτελούν μία νέα αναπτυσσόμενη θεραπευτική κατηγορία που καταστέλλει άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης. Πρόσφατες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3 κατέδειξαν ότι οι νεότερης γενιάς εκλεκτικοί ASIs επιτυγχάνουν κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή, σε ασθενείς με αρρυθμιστη και ανθεκτική υπέρταση, με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Πρώιμες μελέτες φάσης 2 έδειξαν επίσης ότι οι ASIs είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, με συνοδό σημαντική μείωση της λευκωματουρίας. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα πιθανά κλινικά οφέλη της θεραπείας που στοχεύει στη σύνθεση της αλδοστερόνης για τη διαχείριση της αρρυθμιστης και ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ.

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη συννοσηρότητα στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)^{1,2} και έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την εξέλιξη αυτής προς το τελικό στάδιο, όσο και για

την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου¹. Η υπερτασική νεφρική νόσος αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου³, ενώ η υπέρταση είναι συχνή επιπλοκή πολλών πρωτοπαθών και δευτεροπαθών νεφρικών νοσημάτων.

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

¹ Δ' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +302313312930
• E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

Παρά τις δυσμενείς αυτές επιδράσεις και παρότι τα ποσοστά διάγνωσης και θεραπείας της υπέρτασης στη ΧΝΝ είναι υψηλά, μόνο μια μειονότητα ασθενών με ΧΝΝ επιτυγχάνει τους προτεινόμενους από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικούς στόχους⁴. Η αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη ΧΝΝ απαιτεί συνήθως τη χορήγηση πολλαπλών αντιυπερτασικών παραγόντων². Σε παλαιότερες αλλά και σύγχρονες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στη ΧΝΝ, η πλειονότητα των συμμετεχόντων λάμβανε περισσότερα από τρία αντιυπερτασικά φάρμακα κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ η μέση ΑΠ ιατρείου παρέμενε >130/80 mmHg. Ως εκ τούτου, η ανθεκτική υπέρταση εμφανίζεται με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ⁵ και σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα eGFR, αυξημένη λευκωματουρία, ταχύτερη εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, βλάβη οργάνων-στόχων σχετιζόμενη με την υπέρταση⁶, καθώς και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με την καλά ρυθμιζόμενη υπέρταση⁷.

Οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs) αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων που διερευνώνται επί του παρόντος για τη θεραπεία νεφρικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων⁸ και ενδέχεται να καλύψουν αυτό το θεραπευτικό κενό, λόγω του ευνοϊκού προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που έχουν επιδείξει σε πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 και 3 σε ασθενείς με αρρυθμιστή ή ανθεκτική υπέρταση. Ακόμα, οι παράγοντες αυτοί έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση του πιθανού κλινικού οφέλους των θεραπειών που στοχεύουν την αλδοστερόνη στη διαχείριση της αρρυθμιστής ή ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ, μέσω της ανάλυσης βασικών πτυχών της βιολογίας και των δράσεων της αλδοστερόνης, καθώς και της κριτικής αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων από ολοκληρωμένες και εν εξέλιξη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ASIs στους συγκεκριμένους ασθενείς.

ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΝΝ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ

Ο επιπολασμός της αρρυθμιστής υπέρτασης στη ΧΝΝ παραμένει υψηλός⁴. Στην κοόρτη International-Network of CKD (iNET-CKD) (n = 34.602), ο επιπολασμός ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg κυμαινόταν

μεταξύ 54% και 84%⁹. Σύγχρονες αναλύσεις από τη National-Health-and-Nutrition-Examination-Survey (NHANES) 2011-2020, που πραγματοποιήθηκαν σε 8.500 άτομα, έδειξαν ότι ο επιπολασμός ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg παρέμεινε σταθερός περίπου στο 55%, παρά το γεγονός ότι η διάγνωση της υπέρτασης και ο αριθμός των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων αυξάνονταν με την πάροδο του χρόνου¹⁰. Μελέτες που χρησιμοποίησαν 24ωρη καταγραφή ΑΠ ανέδειξαν ότι ο έλεγχος της ΑΠ στη ΧΝΝ αποτελεί σύνθετο ζήτημα. Σε μία μεγάλη ισπανική ανάλυση, για παράδειγμα, το 21,7% και το 8,1% των ασθενών είχαν ΑΠ ιατρείου <140/90 και <130/80 mmHg, αντίστοιχα· το 43,5% των ατόμων είχε 24ωρη ΑΠ <130/80 mmHg, αλλά με ιδιαίτερα ανεπαρκή νυκτερινό έλεγχο και πολύ υψηλή συχνότητα μη φυσιολογικής νυκτερινής πτώσης της ΑΠ¹¹.

Η υπέρταση ορίζεται ως ανθεκτική όταν τα κατάλληλα μέτρα τροποποίησης του τρόπου ζωής και η θεραπεία με βέλτιστες/μέγιστες ανεκτές δόσεις ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων [συμπεριλαμβανομένων θειαζιδικού/θειαζιδικού τύπου διουρητικού, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi)/αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ARB) και αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (CCB)] αποτυγχάνουν να μειώσουν την ΑΠ ιατρείου κάτω από τους θεραπευτικούς στόχους². Ο ανεπαρκής έλεγχος της ΑΠ θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με 24ωρη καταγραφή, αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτίων υπέρτασης (αληθής ανθεκτική υπέρταση). Συνολικά, οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης συγκριτικά με άτομα χωρίς ΧΝΝ, με επιπολασμό περίπου 40%⁶, ενώ αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης αυξάνεται προοδευτικά με τη μείωση του eGFR και/ή την αύξηση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων (UACR)^{12,13}. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και αληθή ανθεκτική υπέρταση εμφανίζουν, όπως αναμένεται, υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών νεφρικών και καρδιαγγειακών εκβάσεων¹⁴. Στη μελέτη Chronic-Renal-Insufficiency-Cohort (CRIC), οι ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτούσε θεραπεία υποκατάστασης ή μείωση του eGFR >50%¹³. Σε άλλη κοόρτη, ο κίνδυνος εξέλιξης προς νεφρική ανεπάρκεια και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 2,6 και 2 φορές υψηλότερος, αντίστοιχα, στους ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση¹⁵.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες^{2,16,17} συνιστούν τη σπιρονολακτόνη ως τον προτιμώμενο τέταρτο παράγοντα στην ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα τεκμηρίωσης βασίζονται κυρίως στη μελέτη Prevention-And-Treatment-of-Hypertension-With-Algorithm-based-therapy-2 (PATHWAY-2)¹⁸, η οποία απέκλεισε ασθενείς με $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ή κάλιο $> 4,5 \text{ mmol/L}$. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σπιρονολακτόνης σε πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ παραμένουν αβέβαιες. Επιπλέον, η πρόσφατη μελέτη Benefits-of-Aldosterone-Receptor-Antagonism-in-Chronic-Kidney-Disease (BARACK-D), η οποία αξιολόγησε την προσθήκη σπιρονολακτόνης έναντι συνήθους θεραπείας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3b, ανέφερε υψηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω υπερκαλιαιμίας και μείωσης του $eGFR$, χωρίς διαφορά στις εκβάσεις μεταξύ των ομάδων¹⁹. Ως εκ τούτου, η χρήση της σπιρονολακτόνης ως θεραπείας τέταρτης γραμμής σε ΧΝΝ σταδίου 3b ή υψηλότερου θεωρείται γενικά μη ενδεδειγμένη (με εξαίρεση επιλεγμένες περιπτώσεις υπό στενή παρακολούθηση), ενώ οι εναπομένουσες επιλογές περιλαμβάνουν τη χλωροθαλιδόνη, τους β-αποκλειστές, τους α-αποκλειστές και τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, βάσει περιορισμένων δεδομένων².

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Παραγωγή αλδοστερόνης

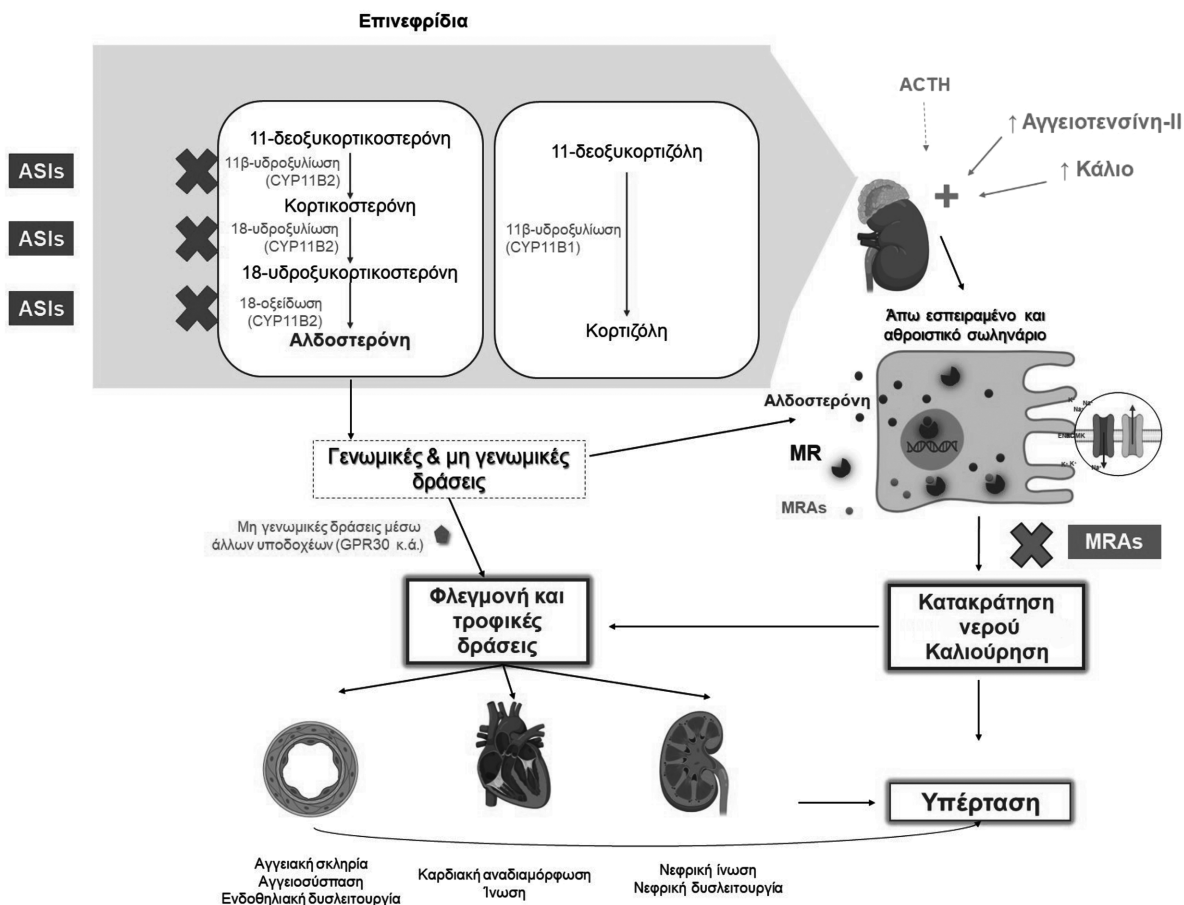
Η αλδοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που παράγεται κυρίως στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων (Σχήμα 1). Προδρομική ουσία της αλδοστερόνης είναι η χοληστερόλη, η οποία μετατρέπεται μέσω διαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένης της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2)²⁰. Το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή αλδοστερόνης είναι η αγγειοτενσίνη II, που παράγεται ως απάντηση σε απώλεια νατρίου και όγκου, μειωμένη νεφρική αιμάτωση ή ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²⁰. Η αγγειοτενσίνη II συνδέεται με τους υποδοχείς αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AT1R) στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης, ενεργοποιώντας ενδοκυττάρους μηχανισμούς σηματοδότησης που ενισχύουν τη δραστηριότητα της συνθάσης της αλδοστερόνης²⁰. Τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα καλίου διεγείρουν επίσης την παραγωγή αλδοστερόνης μέσω εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης. Η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος

ορμόνη μπορεί να ενισχύσει παροδικά τη σύνθεση αλδοστερόνης, ωστόσο ο ρόλος της είναι μικρότερος συγκριτικά με αυτόν της αγγειοτενσίνης II και του καλίου²⁰.

Δράσεις της αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ και της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών²¹. Μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptors, MR) στα επιθηλιακά κύτταρα του άνω νεφρώνα, προάγει την κατακράτηση νατρίου και την απέκκριση καλίου/ιόντων υδρογόνου, αυξάνοντας την έκφραση βασικών πρωτεϊνών μεταφοράς, όπως οι επιθηλιακοί δίαυλοι νατρίου (epithelial sodium channels, ENaC), οι ανταλλάκτες $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ και οι δίαυλοι καλίου της έξω μυελώδους μοίρας του νεφρού (Renal Outer Medullary Potassium, ROMK)²². Η αλδοστερόνη ενεργοποιεί επίσης την κίνηση SGK1, ενισχύοντας τη δραστηριότητα των ENaC και καταστέλλοντας το γονίδιο Neural-precursor-cell-expressed-developmentally-downregulated 4-2 (Nedd4-2). Το τελευταίο μειώνει την ουβικουιτινίωση και την αποδόμηση των διαύλων ENaC, αυξάνοντας την πυκνότητά τους στην κορυφαία κυτταρική μεμβράνη και προάγοντας έτσι την επαναρρόφηση νατρίου και την αύξηση της ΑΠ²².

Η αλδοστερόνη συμμετέχει επίσης στην ιστική αποκατάσταση, τη φλεγμονή και την ίνωση, δρώντας ως συνδέτης του πυρηνικού MR σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, του αγγειακού συστήματος και των νεφρών²³. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των MR σε μη επιθηλιακά κύτταρα (καρδιομυοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα/μονοκύτταρα και μεσαγγειακά κύτταρα), καθώς και σε νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα (ποδοκύτταρα και κύτταρα του εγγύς σωληναρίου), επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση ιστών αλλά παράλληλα προάγουν τη μικροφλεγμονή και την ίνωση^{21,22}. Πέρα από τα παραπάνω, η αλδοστερόνη επηρεάζει δυσμενώς την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αναστολής της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO, αύξησης των δραστικών μορφών οξυγόνου και μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO²⁴. Αυξάνοντας τον μυογενή αγγειακό τόνο και προάγοντας την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα αγγειακά κύτταρα, η αλδοστερόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την εναπόθεση κολλαγόνου, συμβάλλοντας στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας²⁵.



Σχήμα 1. Σύνθεση της αλδοστερόνης και οι κύριες δράσεις της.

Γενωμικές και μη γενωμικές δράσεις της αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη ασκεί τις δράσεις της μέσω γενωμικών και μη γενωμικών οδών. Η κλασική δράση ακολουθεί τη γενωμική οδό μετά τη διάχυσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η αλδοστερόνη συνδέεται με τον MR στο κυτταρόπλασμα και εν συνεχεία, το σύμπλοκο αλδοστερόνης-MR μετακινείται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων²⁶. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση και δραστηριότητα του ENaC στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, τους παρωπιδικούς αδένες και το παχύ έντερο περίπου 30-60 λεπτά μετά την απελευθέρωση της αλδοστερόνης²⁶.

Η αλδοστερόνη προκαλεί επίσης ταχείες (εντός λεπτών) μη γενωμικές δράσεις, οι οποίες δεν μπορούν να εξηγηθούν από την κλασική MR-εξαρτώμενη μεταγραφή γονιδίων ούτε να ανασταλούν από την ακτινομυκίνη D και/ή τους στεροειδικούς ανταγωνιστές των MR (MRAs)²⁷, παρότι μπορεί επίσης

να διαμεσολαβούνται από τους MR²⁷. Στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, παρατηρούνται ταχείες μεταβολές του ενδοκυττάριου pH και της αγωγιμότητας ιόντων υδρογόνου και καλίου στην κυτταρική μεμβράνη, πιθανότατα μέσω ενεργοποίησης του αντιμεταφορέα Na^+-H^+ ²⁷. Στην καρδιά, οι μη γενωμικές δράσεις σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του συμμεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ και της $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ²⁷. Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η *in vitro* χορήγηση αλδοστερόνης προκαλεί επίσης ταχεία αύξηση του ενδοκυττάριου pH, δράση που αναστέλλεται από πειραματικό αναστολέα ανοιχτού δακτυλίου αλλά όχι από τον κλασικό στεροειδικό αναστολέα κλειστού δακτυλίου, σπιρονολακτόνη, υποστηρίζοντας τη συμμετοχή των MR και στις ταχείες αποκρίσεις²⁷.

Διαφυγή αλδοστερόνης (aldosterone breakthrough)

Σε ποσοστό 10%-50% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ACEis ή ARBs, τα επίπεδα αλδοστε-

ρόνης στο πλάσμα αυξάνονται εκ νέου μακροπρόθεσμα (>6 μήνες), φαινόμενο γνωστό ως «διαφυγή αλδοστερόνης» (aldosterone breakthrough). Η επανεμφάνιση της έκκρισης αλδοστερόνης παρά τη χρήση ACEi/ARB μπορεί να συμβάλλει στη συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη και προϊνωτική δραστηριότητα σε μη επιθηλιακούς ιστούς και, κατά συνέπεια, στην εξέλιξη νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου²². Το φαινόμενο αυτό ενδέχεται να εξηγεί γιατί τα μετρήσιμα οφέλη (για παράδειγμα μείωση λευκωματουρίας, εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ.) του συνδυασμού ACEi/ARB με MRA είναι πολύ μεγαλύτερα από εκείνα του συνδυασμού ACEi και ARB²².

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η περίσσεια ή η διαταραχή ρύθμισης της αλδοστερόνης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην αρρυθμιστική όσο και στην ανθεκτική υπέρταση. Αυξημένες συγκεντρώσεις αλδοστερόνης (>15 ng/dL) σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο της ΑΠ και αυξημένο καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο^{28,29}. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι όχι μόνο τα αυξημένα επίπεδα αλλά και η διαταραχή της λειτουργίας της αλδοστερόνης (δηλαδή συγκεντρώσεις 5-10 ng/dL στο πλαίσιο χαμηλής ρενίνης) συμβάλλουν στην εμφάνιση αρρυθμιστικής υπέρτασης και ΧΝΝ³⁰. Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί χαρακτηριστική κατάσταση κατακράτησης άλατος, που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε ακατάλληλη έκκριση αλδοστερόνης²⁸. Πέρα από την κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, η περίσσεια αλδοστερόνης προάγει τη φλεγμονή και την ίνωση στα αγγεία, την καρδιά και τους νεφρούς⁵. Κατά συνέπεια, οι δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης που σχετίζονται με την αλδοστερόνη είναι πολύ συχνότερες μεταξύ ασθενών με ανθεκτική υπέρταση (επιπολασμός πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού έως ~20%) σε σύγκριση με τον γενικό υπερτασικό πληθυσμό²⁹. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης PATHWAY-2 που έδειξαν ότι ο ανταγωνιστής των MR σπιρονολακτόνη ήταν αποτελεσματικότερος στη μείωση της ΑΠ από τη βισοπρολόλη, τη δοξαζοσίνη ή το placebo σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση¹⁸, υποστηρίζουν ισχυρά τον κεντρικό ρόλο της διαταραχής ρύθμισης της αλδοστερόνης στην αρρυθμιστική και ανθεκτική υπέρταση και παρέχουν ισχυρό θεωρητικό υπόβαθρο για στοχευμένη θεραπεία έναντι της αλδοστερόνης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

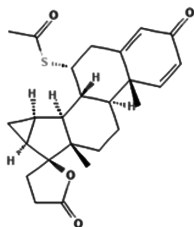
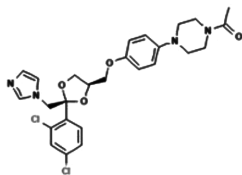
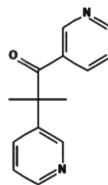
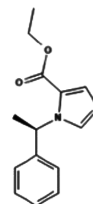
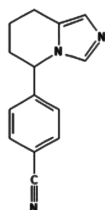
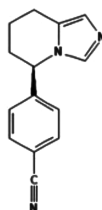
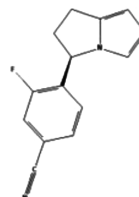
Οι ASIs αναστέλλουν τη συνθάση της αλδοστερόνης στη σπειροειδή ζώνη, μειώνουν τις κυκλοφορούσες και ιστικές συγκεντρώσεις αλδοστερόνης και, κατ'επέκταση, εξασθενούν τις εξαρτώμενες από τους MR και μη δράσεις στην καρδιά, το αγγειακό σύστημα και τους νεφρούς³¹. Παρότι η αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης αποτελεί θεραπευτικό στόχο εδώ και μία δεκαετία, η ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων αντιμετώπισε σημαντικές φαρμακολογικές προκλήσεις. Το κύριο πρόβλημα ήταν η υψηλή δομική ομοιότητα (>90%) μεταξύ της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2) και της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1) (Σχήμα 1), του βασικού ενζύμου που καταλύει τα τελικά στάδια της σύνθεσης της κορτιζόλης³¹. Έτσι, οι ASIs πρώτης γενιάς ανέστελλαν συχνά και τα δύο ένζυμα, οδηγώντας σε μειωμένη σύνθεση κορτιζόλης και, κατά συνέπεια, σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια³¹. Οι ενώσεις πρώτης γενιάς προκαλούσαν επίσης αύξηση πρόδρομων αλατοκορτικοειδών ουσιών (π.χ. 11-δεοξυκορτικοστερόνη), γεγονός που δυνητικά αναιρούσε τα αντιυπερτασικά οφέλη της μειωμένης παραγωγής αλδοστερόνης.

Η φαρμακοχημική βελτιστοποίηση οδήγησε στην ανάπτυξη ASIs νεότερης γενιάς με σημαντικά βελτιωμένο προφίλ εκλεκτικότητας (>50 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για αναστολή της CYP11B2 έναντι της CYP11B1) (Σχήμα 2). Παράγοντες όπως το baxdrostat, το lorundrostat και το vicaastrostat έδειξαν εκλεκτική αναστολή της CYP11B2 έναντι της CYP11B1, με ενθαρρυντικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε πρώιμες μελέτες φάσης³²⁻³⁴, αναζωπυρώνοντας το ενδιαφέρον για την αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης ως θεραπευτική στρατηγική.

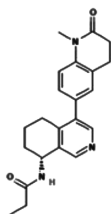
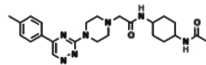
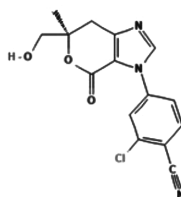
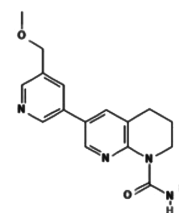
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥΣ ASIs ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εκλεκτικών ASIs σε ασθενείς με αρρυθμιστική και/ή ανθεκτική υπέρταση (Πίνακας 1 και Σχήμα 3). Η μελέτη φάσης 2 Study-of-CIN-107-in-Adults-With-Treatment-Resistant-Hypertension (BrigHTN)³⁵ τυχαίοποίησε 274 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε baxdrostat (0,5 mg, 1 mg, 2 mg) ή placebo (αναλογία 1:1:1:1). Το baxdrostat οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) ιατρείου (-12,1, -17,5 και -20,3 mmHg αντίστοιχα, έναντι

Μη εκλεκτικοί αναστολείς CYP11B2 (αναστέλλουν CYP11B2 και CYP11B1)

**Mespironone****Ketoconazole****Metirapone****Etomidate****Fadrozole****Dextfadrozol (FAD286)****Osilodrostat (LCI699)**

Εκλεκτικοί αναστολείς CYP11B2 (με υψηλή εκλεκτικότητα για CYP11B2 έναντι CYP11B1)

**Baxdrostat (CIN-107)**
100-πλάσια εκλεκτικότητα**Lorundrostat (MLS-101)**
374-πλάσια εκλεκτικότητα**Vicandrostat (BI 690517)**
250 -πλάσια εκλεκτικότητα**BI 689648**
150-πλάσια εκλεκτικότητα

Σχήμα 2. Μη εκλεκτικοί και εκλεκτικοί αναστολείς του CYP11B2 (συνθάση αλδοστερόνης) σε κλινικά και ερευνητικά στάδια.

−9,4 mmHg με placebo)· οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο για την ομάδα του 1 mg (−8,1 mmHg, $p = 0,003$) όσο και για την ομάδα των 2 mg (−11,0 mmHg, $p < 0,001$). Το baxdrostat ήταν καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1)³⁵. Σε post-hoc αναλύσεις, όλες οι δόσεις του baxdrostat έδειξαν μείωση του UACR, αλλά μόνο οι μεταβολές στην ομάδα των 2 mg ήταν στατιστικά σημαντικές (λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και των ελλείψεων στα δεδομένα)³⁶.

Η μελέτη φάσης 2 Study-of-CIN-107-in-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension (HALO)³⁷ τυχαιοποίησε 249 ασθενείς με αρρυθμιστική υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου 140-180 mmHg υπό ≥ 1 αντιυπερτασικό φάρμακο) σε baxdrostat (0,5, 1 και 2 mg) και placebo. Αν και οι μειώσεις της ΣΑΠ ιατρείου

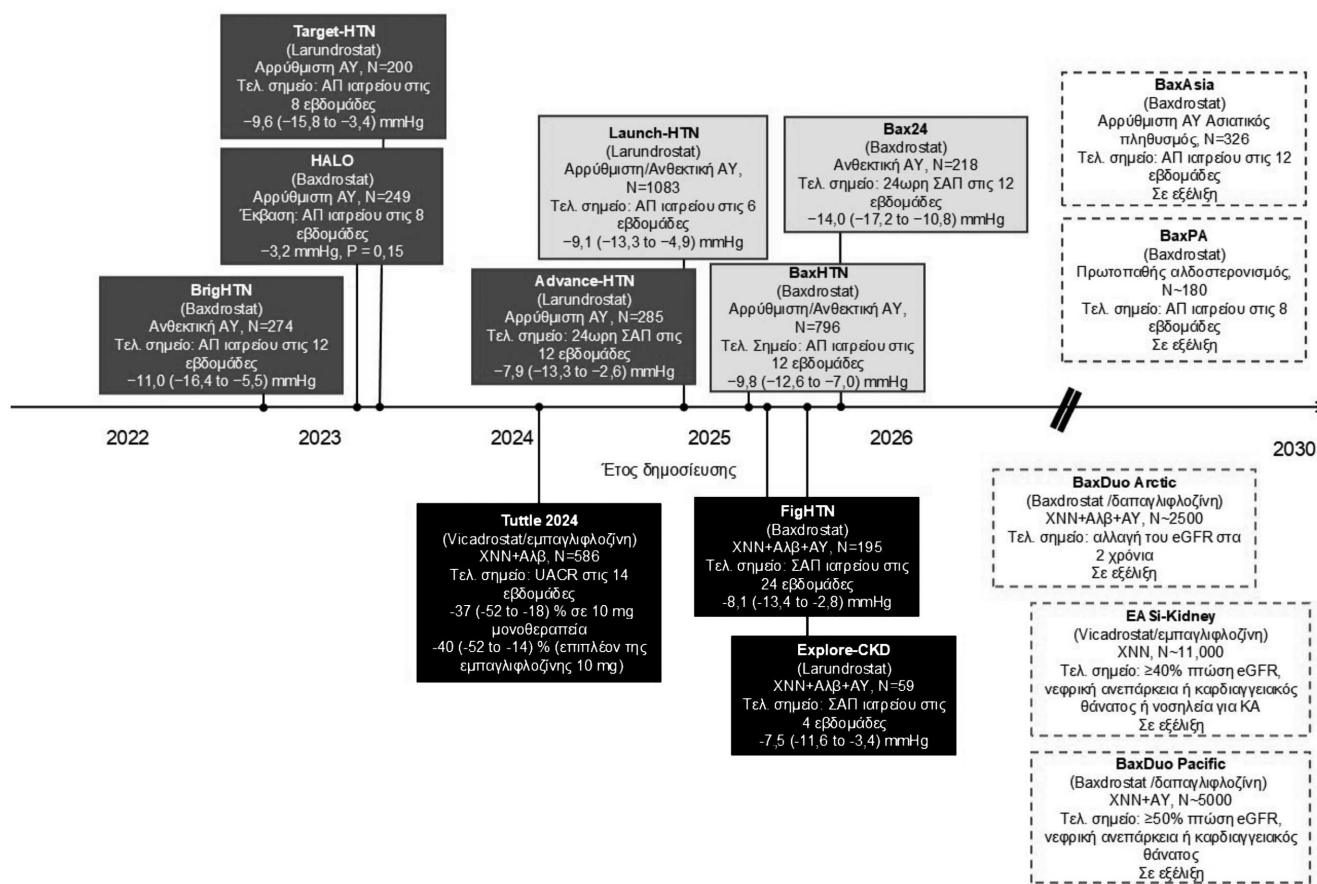
ήταν σημαντικές σε όλες τις δόσεις baxdrostat (από −16,0 έως −19,8 mmHg), μια απροσδόκητα μεγάλη μείωση της ΣΑΠ στην ομάδα placebo (−16,6 mmHg) δεν επέτρεψε την ανάδειξη σημαντικής θεραπευτικής επίδρασης. Post-hoc αναλύσεις υπέδειξαν ότι η ανεπαρκής συμμόρφωση των ασθενών σε ορισμένα κέντρα ενδέχεται να επηρέασε τα αποτελέσματα, όπως φάνηκε από τις ασυμφωνίες μεταξύ της καταμέτρησης των δισκίων και των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα³⁷.

Η μελέτη φάσης 3 Study-to-Investigate-the-Efficacy-and-Safety-of-Baxdrostat-in-Participants-With-Uncontrolled-Hypertension-on-Two-or-More-Medications-Including-Participants-With-Resistant-Hypertension (BaxHTN)³⁸ τυχαιοποίησε 796 ασθενείς με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg υπό 2 (αρρυθμιστική υπέρταση) ή ≥ 3 (ανθεκτική υπέρταση) αντι-

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με εκλεκτικούς αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση.								
Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαιοποιημέ- νοι ασθενείς)	Κύρια χορήγηση εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Ασφάλεια (κύρια αποτελέσματα)
Baxdrostat								
BrigHTN (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	274 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με υπέρταση (≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα) και ΑΠ ιατρείου >130/80 mmHg Αποκλεισμού: ΑΠ ιατρείου >180/110 mmHg, eGFR <45 ml/min/1,73m ² , συγχρόνηση MRAs	0,5 mg, 1 mg, 2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 12	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Για τη δόση των 2 mg, διορθωμένη ως προς το placebo μείωση -11,0 mmHg (95% CI, -16,4 έως -5,5), και για τη δόση του 1 mg -8,1 mmHg (95% CI, -13,5 έως -2,8) Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Δοσοεξαρτώ- μενες μεταβολές της ΣΑΠ κατά -20,3 mmHg, -17,5 mmHg, -12,1 mmHg και -9,4 mmHg για τις δόσεις 2 mg, 1 mg, 0,5 mg και placebo αντίστοιχα	Επίπεδα καλίου: >6 mmol/L σε 2 ασθενείς στην ομάδα του baxdrostat Άλλα: κανένας θάνατος, σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και επηρεοδιστική ανεπάρκεια
HALO (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	249 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με αρρύθμι- στη υπέρταση με ΣΑΠ ιατρείου ≥140 mmHg σε ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα Αποκλεισμού: ΣΑΠ ιατρείου ≥180 mmHg, eGFR <30 ml/min/1,73m ²	0,5 mg, 1 mg, 2 mg	8 εβδομάδες	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 8	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Η μεταβολή διορ- θωμένη ως προς το placebo ήταν: για baxdrostat 0,5 mg -0,5 mmHg (p = 0,83), baxdrostat 1 mg 0,6 mmHg (p = 0,79) και για baxdrostat 2 mg -3,2 mmHg (p = 0,15) Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Μεταβολή της μέσης ΔΑΠ ιατρείου: -5,8 vs -5,0 vs -5,4 vs -5,9 mmHg (p>0,05)	Επίπεδα καλίου: Υπερκαλιαιμία: 0% vs 1,6% vs 5,0% vs 1,6%, αντίστοιχα Άλλα: Όλες οι δόσεις με ίσο σαν την αλδοστερόνη ορό, ενώ η υψηλότερη δόση αύξη- σε επίσης τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος.
BaxHTN (2025)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	796 ασθενείς με αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με αρρύθμι- στη υπέρταση (υπό 2 αντιυπερτα- σικά φάρμακα) ή ανθεκτική υπέρ- ταση (υπό ≥ 3) με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg	1 mg, 2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 12	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Η διορθωμένη ως προς το placebo διαφορά ήταν -8,7 mmHg (95% CI, -11,5 έως -5,8) με 1 mg και -9,8 mmHg (95% CI, -12,6 έως -7,0) με baxdrostat 2 mg. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Στον υποπληθυσμό με ανθεκτική υπέρταση, η μεταβολή διορθωμένη ως προς το placebo ήταν -9,1 mmHg με 1 mg και -9,8 mmHg με 2 mg.	Επίπεδα καλίου: >6 mmol/L στο 2,3% στην ομάδα 1 mg, στο 3,0% στην ομάδα 2 mg baxdrostat και στο 0,4% στην ομάδα placebo Άλλα: Η μέση μεταβολή του eGFR ήταν -7,0±12,8 με 1 mg, -6,9±12,4 με 2 mg και -0,1± 8,6 ml/min/1,73m ² με placebo.
Bax24 (2026)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	217 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με ανθεκτική υπέρταση (υπό 3 φάρμακα, συμπε- ριλαμβανομένου διουρητικού στις μέγιστες ανεκτές δόσεις) με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg και 24ωρη ΣΑΠ ≥130 mmHg, eGFR ≥45 ml/min/1,73m ² , κάλιο ορού 3,5-5 mmol/L Αποκλεισμού: Δευτεροπαθής υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, ανταγωνιστές MR, καλιοσυντηρη- τικά διουρητικά	2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Μείωση της 24ωρης ΣΑΠ διορθωμένη ως προς το placebo κατά 14,0 mmHg (95% CI, -17,2, -10,8) Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Νυχτερινή ΣΑΠ: μείωση κατά -13,9 mmHg διορ- θωμένη ως προς το placebo (95% CI, -17,5, -10,3) ΣΑΠ ιατρείου: μείωση κατά -10,3 mmHg διορθω- μένη ως προς το placebo (95% CI, -14,9, -5,6)	Επίπεδα καλίου: >6 mmol/L στο 3% με baxdrostat vs 0% με placebo Άλλα: Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι ή επηρεοδιστική ανεπάρκεια. Παροδική μείωση eGFR κατά -8,7 ml/min/1,73m ² στην ομάδα του baxdrostat.

Πίνακας 1. συνέχεια

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαίοποιημέ- νοι ασθενείς)	Κύρια κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Ασφάλεια (κύρια αποτελέσματα)
Lorundrostat								
Target- HTN (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	200 ασθενείς με αρρυθμία υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με αρρυθμία υπέρταση και ΣΑΠ ≥ 130 mmHg υπό ≥ 2 αντυπρετασικά φάρμακα Αποκλεισμού: Ορθοστατική υπόταση, ΣΔγ1, συγχρόνηση MRA, eGFR < 60 mL/min/ 1,73 m ² , ΑΠ $\geq 175/100$ mmHg (160/100 mmHg για τη 2η κοόρτη), κάλιο $> 5,2$ mmol/L (4,8 mmol/L για τη 2η κοόρτη)	1η κοόρτη (με PRA $\leq 1,0$ ng/mL/h): 12,5 mg, 50 mg ή 100 mg άπαξ ημερησίως ή 12,5 mg ή 25 mg δύο φορές ημερησίως 2η κοόρτη (με PRA $> 1,0$ ng/mL/h): 100 mg άπαξ ημερησίως	8 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 8	1η κοόρτη: Μεταβολές της ΣΑΠ ιατρείου κατά $-14,1$, $-13,2$, $-6,9$ και $-4,1$ mmHg με lorundrostat 100 mg, 50 mg και 12,5 mg άπαξ ημερησίως και placebo αντίστοιχα 2η κοόρτη: Η δόση lorundrostat 100 mg άπαξ ημερησίως μείωσε τη ΣΑΠ κατά $11,4 \pm 2,5$ mmHg, παρόμοια με τη μείωση που παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες της 1ης κοόρτης με την ίδια δόση.	Επίπεδα καλίου: > 6 mmol/L σε 6 συμμετέχοντες Άλλα: Δεν παρατηρήθηκε επινεφριδιακή ανεπάρκεια.
Advance- HTN (2025)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	285 ασθενείς με αρρυθμία υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με αρρυθμία υπέρταση και ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου 140-180/ 65-110 mmHg ή μεμονωμένη ΔΑΠ 90-110 mmHg υπό 2-5 αντυπρετασικά φάρμακα Αποκλεισμού: eGFR < 45 mL/min/1,73m ² , κάλιο ορόν $> 5,0$ mmol/L	Σταθερή δόση (50 mg), αύξηση δόσης (50 mg έως 100 mg)	12 εβδομάδες	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβο- λή ήταν $-7,9$ mmHg (97,5% CI, $-13,3$ έως $-2,6$) στην ομάδα σταθερής δόσης και $-6,5$ mmHg (97,5% CI, $-11,8$ έως $-1,2$) στην ομάδα προσαρμογής της δόσης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Η μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ ήταν $-5,3$ mmHg διορθωμένη ως προς το placebo από την έναρξη έως την εβδομάδα 4 στις ενοποιημένες ομάδες που έλαβαν lorundrostat (95% CI, $-8,4$ έως $-2,3$).	Επίπεδα καλίου: > 6 mmol/L στο 5% της ομάδας σταθερής δόσης, στο 7% της ομάδας προσαρμογής της δόσης και στο 0% της ομάδας placebo Άλλα: Η μέση μείωση του eGFR ήταν 13% στην ομάδα προσαρμογής της δόσης, 15% στην ομάδα σταθερής δόσης και 3% στην ομάδα placebo.
Launch- HTN (2025)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	1.083 ασθενείς με αρρυθμία ή ανθεκτική υπέρταση	Εισαγωγής: Ενήλικες με αρρυθ- μία υπέρταση και ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου απουσία ιατρού 135- 180/65-110 mmHg ή μεμονωμέ- νη ΔΑΠ 90-110 mmHg υπό 2-5 αντυπρετασικά φάρμακα Αποκλεισμού: eGFR < 45 mL/min/1,73m ² , κάλιο $> 4,8$ mmol/L κατά την τυχαίωση, ή συγχρόνηση καλοσυντηρητι- κών διουρητικών	50 mg, 50 mg ακολουθούμε- να από 100 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου απουσία ιατρού την εβδομάδα 6	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Για την ενοποιημένη ομάδα lorundrostat 50 mg, η μεταβολή ήταν $-16,9$ mmHg (95% CI, $-19,0$ έως $-14,9$ mmHg) έναντι $-7,9$ mmHg (95% CI, $-11,5$ έως $-4,2$ mmHg) για το placebo. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση η μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων ήταν $-9,0$ mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (97,5% CI, $-14,0$ έως $-4,1$) για την ενοποιημένη ομάδα 50 mg.	Επίπεδα καλίου: > 6 mmol/L εμφανίσθηκε στο 1,5% των ασθενών της ομάδας 100 mg, στο 1,1% της ομάδας lorundrostat 50 mg και στο 0,7% της ομάδας placebo. Άλλα: Υπονατριαιμία και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν συχνότερες στην ομάδα που έλαβε lorundrostat.



Σχήμα 3. Επισκόπηση των ολοκληρωμένων και εν εξελίξει μελετών φάσης 2-3 με εκλεκτικούς ASIs σε ασθενείς με αρρύθμιση και ανθεκτική υπέρταση, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. [Τα γκρι πλαίσια υποδεικνύουν ολοκληρωμένες μελέτες σε αρρύθμιση και ανθεκτική υπέρταση στον γενικό πεπτασικό πληθυσμό (σκουρό γκρι: φάσης 2, ανοιχτό γκρι: φάσης 3). Τα μαύρα πλαίσια υποδεικνύουν ολοκληρωμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Τα λευκά πλαίσια με διακεκομμένο περιγράμμαμα υποδεικνύουν εν εξελίξει μελέτες και στα δύο πεδία. Αλβ: αλβουμινουρία, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος]

υπερτασικά φάρμακα σε baxdrostat 1 mg, 2 mg ή placebo άπαξ ημερησίως (αναλογία 1:1:1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Κατά την έναρξη, η μέση ΑΠ ιατρείου ήταν 149/87 mmHg, ο διάμεσος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν 3 και ο μέσος eGFR περίπου 85 ml/min/1,73m². Στην εβδομάδα 12, η μεταβολή από την αρχική τιμή στη μέση ΣΑΠ ιατρείου υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ήταν -14,5 mmHg με 1 mg, -15,7 mmHg με 2 mg baxdrostat και -5,8 mmHg με placebo. Οι διορθωμένες ως προς το placebo διαφορές ήταν -8,7 mmHg και -9,8 mmHg για τις δόσεις 1 mg και 2 mg baxdrostat αντίστοιχα (p<0,001 και για τις δύο). Η θεραπευτική επίδραση ήταν συνεπής μεταξύ των υποομάδων βάσει eGFR (-8,4 mmHg για <60 και -10,1 mmHg για ≥60 ml/min/1,73m², p μη στατιστικά σημαντικό). Όσον αφορά στην ασφάλεια, υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε συχνότερα στις ομάδες που έλαβαν baxdrostat (Πίνακας 1).

Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 Study-to-Investigate-the-Effect-of-Baxdrostat-on-Ambulatory-Blood-Pressure-in-Participants-With-Resistant-Hypertension (Bax24)³⁹, η οποία αξιολόγησε την επίδραση του baxdrostat 2 mg έναντι placebo (1:1) στα επίπεδα ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 217 ασθενείς υπό αγωγή με ≥3 αντιυπερτασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, για 12 εβδομάδες. Η διορθωμένη ως προς το placebo μείωση της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12 ήταν -14,0 mmHg (95% CI, -17,2 έως -10,8, p<0,0001). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις τόσο στη νυχτερινή ΣΑΠ (-13,9 mmHg, 95% CI, -17,5 έως -10,3) όσο και στη ΣΑΠ ιατρείου (-10,3 mmHg, 95% CI, -14,9 έως -5,6). Το 71% των ασθενών που έλαβαν baxdrostat πέτυχε 24ωρη ΣΑΠ <130 mmHg, έναντι μόλις 17% στην ομάδα placebo (p<0,0001). Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε αξιοση-

μείωση της νυχτερινής ΑΠ οδηγώντας σε διαφορά $-13,9$ mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (95% CI, $-17,5$ έως $-10,3$, $p < 0,0001$).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του lorundrostat μελετήθηκαν αρχικά στη μελέτη φάσης 2 Trial-on-the-Safety-and-Efficacy-of-MLS-101-in-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension (Target-HTN)⁴⁰, η οποία περιέλαβε ασθενείς με αρρυθμική υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου ≥ 130 mmHg υπό ≥ 2 αντιυπερτασικά φάρμακα), οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε δύο κοόρτες: μία κοόρτη 163 συμμετεχόντων με δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (plasma renin activity, PRA) $\leq 1,0$ ng/mL/h και αλδοστερόνη πλάσματος $\geq 1,0$ ng/dL (αλδοστερόνη ακατάλληλα υψηλή σε σχέση με τη ρενίνη) και μία κοόρτη 37 συμμετεχόντων με PRA $\geq 1,0$ ng/mL/h. Στην πρώτη κοόρτη, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε placebo ή lorundrostat (12,5 mg, 50 mg ή 100 mg άπαξ ημερησίως ή 12,5 mg ή 25 mg δύο φορές ημερησίως). Το lorundrostat 50 mg και 100 mg ημερησίως μείωσε τη ΣΑΠ κατά 9,6 mmHg και 7,8 mmHg αντίστοιχα σε διάστημα 8 εβδομάδων. Στη δεύτερη κοόρτη, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (αναλογία 1:6) σε placebo ή lorundrostat 100 mg άπαξ ημερησίως και το lorundrostat μείωσε τη ΣΑΠ κατά 11,4 mmHg έναντι placebo. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό⁴⁰.

Η μελέτη φάσης 2 Study-to-Evaluate-the-Efficacy-of-Lorundrostat-in-Subjects-With-Uncontrolled-Hypertension-on-a-Standardized-Antihypertensive-Medication-Regimen (Advance-HTN) αξιολόγησε τις επιδράσεις του lorundrostat στην 24ωρη ΑΠ⁴¹ σε 285 ασθενείς με αρρυθμική υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα). Οι συμμετέχοντες με 24ωρη ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg τυχαιοποιήθηκαν σε placebo, lorundrostat σταθερής δόσης (50 mg ημερησίως) ή lorundrostat με προσαρμογή δόσης (50 mg με πιθανή αύξηση στα 100 mg). Η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 ήταν $-7,9$ mmHg στην ομάδα σταθερής δόσης και $-6,5$ mmHg στην ομάδα που έλαβε προσαρμογή της δόσης. Επεισόδια υπερκαλιαμίας εμφανίστηκαν μόνο στις ομάδες του lorundrostat (Πίνακας 1).

Η μελέτη φάσης 3 Efficacy-and-Safety-of-Lorundrostat-in-Subjects-With-Uncontrolled-and-Resistant-Hypertension (Launch-HTN)⁴² περιέλαβε 1.083 ασθενείς με αρρυθμική υπέρταση (απουσία ιατρού συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου 135-180/65-110 mmHg ή μεμονωμένη διαστολική ΑΠ

ιατρείου 90-110 mmHg) υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε lorundrostat 50 mg ακολουθούμενο από 100 mg, lorundrostat 50 mg ή placebo (αναλογία 1:2:1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στην εβδομάδα 6 για το lorundrostat 50 mg έναντι placebo. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν $61,6 \pm 10,3$ έτη και το 60,1% είχε ανθεκτική υπέρταση. Η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στην εβδομάδα 6, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ήταν $-16,9$ mmHg στην ενοποιημένη ομάδα lorundrostat 50 mg έναντι $-7,9$ mmHg στην ομάδα placebo [μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων $-9,1$ mmHg (95% CI, $-13,3$, $-4,9$)]. Η σημαντική αυτή μείωση παρατηρήθηκε σταθερά σε πολλαπλές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων βάσει eGFR (< 60 , 60-89 και ≥ 90 ml/min/1,73m², μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων $-9,3$, $-9,5$ και $-7,9$ mmHg αντίστοιχα, $p < 0,05$ για όλες τις υποομάδες). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα του lorundrostat (Πίνακας 1).

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥΣ ASIs ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των ASIs στη ΧΝΝ προέρχονται από λίγες μελέτες σε πρώιμη φάση. Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης 1, στην οποία συμμετείχαν άτομα με διαφορετικά επίπεδα eGFR (≥ 60 , 15-59, < 15 mL/min/1,73m²), η χορήγηση baxdrostat 10 mg παρουσίασε συγκρίσιμη φαρμακοκινητική στο πλάσμα και στα ούρα μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών eGFR, υποδηλώνοντας ότι πιθανώς δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης στη ΧΝΝ⁴³. Ακολούθως, μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1-2 σε 58 άτομα (eGFR 20-75 ml/min/1,73m² και UACR 200-3.500 mg/g) συνέκρινε το vica-drostat (3 mg, 10 mg ή 40 mg), την επρελενόνη (25 mg, 50 mg) και το placebo για διάστημα 28 ημερών. Έδειξε ότι το vica-drostat ήταν καλά ανεκτό και οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις της αλδοστερόνης πλάσματος (καταστολή με όλες τις δόσεις, αλλά όχι με την επρελενόνη ή το placebo) και της πρωτεϊνουρίας⁴⁴.

Μέχρι σήμερα, τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 με ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας (Πίνακας 2). Η μελέτη Study-to-Evaluate-CIN-107-for-the-Treatment-of-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension-and-Chronic-Kidney-Disease (FigHTN) διερεύνησε τις επιδράσεις του baxdrostat σε ασθενείς

με XNN και αρρύθμιστη υπέρταση⁴⁵. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με eGFR 25-75 mL/min/1,73m², UACR ≥100 mg/g, ΣΑΠ ιατρείου 140-180 mmHg (130-180 mmHg εάν συνυπήρχε σακχαρώδης διαβήτης), υπό μέγιστη ανεκτή δόση αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 στην ενοποιημένη ομάδα ασθενών που έλαβαν baxdrostat. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολές της ΣΑΠ ιατρείου στις διαφορετικές δόσεις baxdrostat, καθώς και διερευνητικά καταληκτικά σημεία όπως μεταβολές της διαστολικής ΑΠ ιατρείου, του UACR και του eGFR, καθώς και το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχαν ΣΑΠ ιατρείου <130 mmHg στην εβδομάδα 26 ή παρουσίασαν μείωση eGFR >30%/>50% μεταξύ επισκέψεων. Μετά από περίοδο screening 5 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων 2 εβδομάδων run-in), 195 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (αναλογία 1:1:1) σε υψηλή δόση baxdrostat (έναρξη με 2 mg και προαιρετική τιτλοποίηση σε 4 mg την εβδομάδα 3), χαμηλή δόση baxdrostat (έναρξη με 0,5 mg και προαιρετική τιτλοποίηση σε 1 mg) ή placebo για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες παρακολούθησης. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 66±11 έτη, ο μέσος eGFR 44±14 mL/min/1,73m², ο διάμεσος UACR 713,8 mg/g και η μέση ΣΑΠ ιατρείου 151,2±13,1 mmHg, ενώ το 86% των συμμετεχόντων λάμβανε ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα και το 60% ≥3 αντιυπερτασικά (ανθεκτική υπέρταση). Το baxdrostat (ενοποιημένη ομάδα) οδήγησε σε μέση μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, κατά -8,1 mmHg (95% CI, -13,4, -2,8) από την έναρξη έως την εβδομάδα 26, αποτέλεσμα που ήταν σταθερό σε όλες τις υποομάδες (χαμηλή έναντι υψηλής δόσης, θεραπεία με SGLT2i και eGFR <45 έναντι ≥45 mL/min/1,73m²). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων (ενοποιημένη baxdrostat έναντι placebo) για τη μεταβολή της διαστολικής ΑΠ ήταν -4,8 mmHg (95% CI, -7,9, -1,8), για τη μεταβολή του UACR -55,2% (95% CI, -67,4, -38,3), χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στη μείωση του eGFR (-2,3 mL/min/1,73m², 95% CI, -5,1, +0,5). Η υπερκαλιαιμία και η διακοπή θεραπείας ήταν συχνότερες στην ομάδα του baxdrostat (Πίνακας 2).

Η μελέτη Efficacy-and-Safety-of-Lorundrostat-in-Addition-to-Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor-in-Subjects-With-Hypertension-and-Chron-

ic-Kidney-Disease-With-Albuminuria (Explore-CKD)⁴⁶ είναι μία διασταυρούμενη (crossover) τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί τις επιδράσεις του lorundrostat (επιπλέον της θεραπείας με SGLT2i) σε ασθενείς με XNN και αρρύθμιστη υπέρταση. Επιλέξιμοι ήταν οι ασθενείς με eGFR ≥30 mL/min/1,73m², UACR 200-5.000 mg/g και ΣΑΠ ιατρείου 135-180 mmHg υπό θεραπεία με ACEi/ARBs. Μετά από περίοδο run-in 2 εβδομάδων με SGLT2i, ακολούθησαν δύο περίοδοι διάρκειας 4 εβδομάδων χωρισμένες από περίοδο washout 4 εβδομάδων, με τους συμμετέχοντες να τυχαιοποιούνται (1:1) σε lorundrostat 25 mg ή placebo και αντιστρόφως. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 64,6 έτη, η μέση ΣΑΠ ιατρείου 149±10,4 mmHg, ο eGFR 43±15,0 mL/min/1,73m² και ο γεωμετρικός μέσος του UACR 516±2,5 mg/g. Το lorundrostat συσχετίστηκε με μέση μείωση της ΣΑΠ ιατρείου, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, κατά -9,3 mmHg έναντι -1,8 mmHg για το placebo [διορθωμένη ως προς το placebo μείωση 7,5 mmHg (90% CI, -11,6, -3,4)]. Η διορθωμένη ως προς το placebo μείωση του γεωμετρικού μέσου του UACR ήταν -25,6% (90% CI, -35,8, -13,7), ενώ του eGFR ήταν -4,6% (90% CI, -8,1, -1,0).

Τέλος, υπάρχει επίσης μία μελέτη φάσης 2⁴⁷ που διερεύνησε τρεις δόσεις vicadrostal, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με εμπαγλιφλοζίνη, σε 586 άτομα με πρωτεϊνουρική XNN (eGFR 30-90 mL/min/1,73m² και UACR 200-5.000 mg/g). Οι συμμετέχοντες αρχικά τυχαιοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια περιόδου run-in 8 εβδομάδων σε εμπαγλιφλοζίνη ή placebo (1:1) και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε δεύτερη τυχαιοποίηση (1:1:1:1) για 14 εβδομάδες σε vicadrostal (3 mg, 10 mg, 20 mg) ή placebo άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του UACR από την έναρξη (δεύτερη τυχαιοποίηση) έως τις 14 εβδομάδες. Μεταβολές του eGFR, του καλίου ορού και της ΑΠ ιατρείου περιλαμβάνονταν στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 63,8±11,3 έτη, ο eGFR 51,9±17,7 mL/min/1,73m², η συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου 133,8±15,7/77,2±9,6 mmHg και ο διάμεσος UACR 426 mg/g. Τόσο η μονοθεραπεία με vicadrostal όσο και ο συνδυασμός με εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσαν δοσοεξαρτώμενη σημαντική μείωση του UACR έναντι placebo. Η μέση μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου για τη μονοθεραπεία με vicadrostal ήταν -2,82 mmHg (3 mg), -0,72 mmHg (10 mg) και -4,94 mmHg (20 mg), έναντι +1,09 mmHg με placebo. Η συνδυασμένη θερα-

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με εκλεκτικούς αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαιοποιημένοι ασθενείς)	Κύρια κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Αρρύθμια (κύρια αποτελέσματα)
Baxdrostat								
FigHTN (2025)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	195 ασθενείς	Εισαγωγής: Ενήλικες με XNN και eGFR 25-75 ml/min/1,73m ² , UACR ≥100 mg/g και AΠ α-τρέιουν 140-180 mmHg (130-180 mmHg εάν συνπιήρχε σαχαρώδης διαβήτης), υπό μέγιστη ανεπάρκη δόση αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενινογίνης Αποκλεισμού: ΣΔγ1, χρήση MRAs ή καλίουσυνηρητηζών διουρητικών	Υψηλή δόση (έναρξη με 2 mg και προαιρετική τιτλοποίηση έως 4 mg), χαμηλή δόση (έναρξη με 0,5 mg και προαιρετική τιτλοποίηση έως 1 mg)	26 εβδομάδες	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ την εβδομάδα 26	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ενοποιημένη ομάδα -8,1 mmHg· χαμηλή δόση -9,0 mmHg· υψηλή δόση -7,2 mmHg Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: UACR: η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 ήταν -55,2% για την ενοποιημένη ομάδα, -52,0% για τη χαμηλή δόση και -58,0% για την υψηλή δόση.	Επίπεδα καλίου: Υπερχαλαιμία εμφανίσθηκε στο 41% της ενοποιημένης ομάδας του baxdrostat έναντι 5% στην ομάδα placebo. Σοβαρή υπερχαλαιμία (K >6,0 mmol/L) 2% έναντι 0%. Άλλα: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίσθηκαν στο 78% της ενοποιημένης ομάδας του baxdrostat έναντι 55% στην ομάδα placebo.
Lorandrostat								
Explore-CKD (2025) (NCT06150924)	Φάσης 2 διπλή τυφλή, crossover, vs placebo, με σχεδιασμό 2 περιόδων και 2 ακολουθιών (2x2)	59 ασθενείς	Εισαγωγής: Ενήλικες με XNN και eGFR ≥ 30 mL/min/1,73m ² , UACR 200-5.000 mg/g και ΣΑΠ ιατρείου 135-180 mmHg, υπό σταθερή θεραπεία με ACEi/ARB Αποκλεισμού: Κάλιο ορού > 5,0 mmol/L, χρήση MRAs ή καλίου-συνηρητηζών διουρητικών	25 mg vs placebo Όλοι οι ασθενείς έλαβαν SGLT-2i μετά από περίοδο run-in 2 εβδομάδων.	4 εβδομάδες για κάθε θεραπευτική ακολουθία και 4 εβδομάδες washout	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 4	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: -9,3 mmHg για το lorandrostat και -1,8 mmHg για το placebo (διορθωμένη ως προς το placebo μείωση 7,5 mmHg, 90% CI, -11,6 έως -3,4) Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Διορθωμένη ως προς το placebo μείωση του γεωμετρικού μέσου UACR κατά 25,6% (90% CI, -35,8 έως -13,7), διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή του eGFR κατά -4,6% (90% CI, -8,1 έως -1,0).	3 συμπεριχόντες διέκοψαν τη θεραπεία λόγω 4 ανεπιθύμητων ενεργειών (1 επεισόδιο υπερχαλαιμίας)
Vicandrostat								
Tuttle et al. (2024)	Φάσης 2 διπλή τυφλή πολυκεντρική παρωάλληλων ομάδων vs placebo	586 ασθενείς	Εισαγωγής: Ενήλικες με XNN και eGFR 30-90 ml/min/1,73m ² , UACR 200-5.000 mg/g και κάλιο ορού ≤ 4,8 mmol/L Αποκλεισμού: ΣΔγ1, οξεία νεφρική βλάβη τον τελευταίο μήνα, ένδειξη για χορήγηση MRA	1η περίοδος run-in: εμπιργλι-φλοζίνη 10 mg 2η περίοδος: vicandrostat (BI 690517) 3 mg, 10 mg ή 20 mg	8 εβδομάδες run-in και 14 εβδομάδες θεραπείας	Μεταβολή του UACR από τη δεύτερη τυχαιοποίηση έως την εβδομάδα 14	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: -3% με placebo, -22% με vicandrostat 3 mg, -39% με 10 mg και -37% με μονοθεραπεία vicandrostat 20 mg. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: AΠ ιατρείου: Η μέση μεταβολή της ΣΑΠ για τη μονοθεραπεία με vicandrostat ήταν -2,82 mmHg (3 mg), -0,72 mmHg (10 mg) και -4,94 mmHg (20 mg), έναντι +1,09 mmHg με placebo.	Επίπεδα καλίου: Υπερχαλαιμία: 6% στην ομάδα placebo, 10% με vicandrostat 3 mg, 15% με 10 mg και 18% με 20 mg Άλλα: Επινεφριδιακή ανεπάρκεια: 2% στην ομάδα του vicandrostat και 1% στην ομάδα placebo

πεία με vicedrostat+εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της ΣΑΠ (-4,56 mmHg, -5,34 mmHg και -5,78 mmHg αντίστοιχα για τις δόσεις 3 mg, 10 mg και 20 mg). Όσον αφορά στην ασφάλεια (Πίνακας 1), υπερκαλιαιμία εμφανίσθηκε στο 10%-18% για τις δόσεις baxdrostat (6% με placebo), αλλά τα περισσότερα επεισόδια ήταν ήπια (Πίνακας 2)⁴⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η αρρυθμιστή και η ανθεκτική υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνές στη ΧΝΝ και συνδέονται με δυσμενείς νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις. Η δυσρύθμιση της αλδοστερόνης διαδραματίζει κεντρικό παθοφυσιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της υπέρτασης, στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, συμβάλλοντας όχι μόνο στην κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου αλλά και στη φλεγμονή, την ίνωση και τη βλάβη οργάνων-στόχων⁸. Παρότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη σπιρονολακτόνη ως θεραπεία τέταρτης γραμμής στην ανθεκτική υπέρταση^{2,16,17}, η χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου $\geq 3b$ περιορίζεται από ζητήματα ασφαλείας, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας, ενώ οι διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές υποστηρίζονται από σχετικά περιορισμένα δεδομένα^{2,16,17}.

Οι ASIs αντιπροσωπεύουν μία σχετικά νέα κατηγορία φαρμάκων που καταστέλλουν άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης⁸. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 και 3 έδειξαν ότι οι εκλεκτικοί ASIs επιτυγχάνουν στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές μειώσεις τόσο της ΑΠ ιατρείου όσο και της 24ωρης ΑΠ σε ασθενείς με αρρυθμιστή ή ανθεκτική υπέρταση, διατηρώντας παράλληλα αποδεκτό προφίλ ασφαλείας. Επιπλέον, νεότερα δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με ASIs οδηγεί σε σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ ιατρείου, κατά μέσο όρο κατά 7,7 mmHg έναντι placebo, ενώ συνοδεύεται και από ουσιαστική μείωση της αλβουμινουρίας, με μέση διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή περίπου 32% (συνδυασμένα δεδομένα από δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες).

Δεδομένου ότι η μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο για τη νεφροπροστασία και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΧΝΝ, τα ευρήματα αυτά θεωρούνται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αναλύσεις διαμεσολάβη-

σης από το πρόγραμμα μελετών της φινερενόνης έδειξαν πως η συνδυασμένη μείωση της ΑΠ και του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων (UACR) ενδέχεται να εξηγεί περίπου το 50% του παρατηρούμενου καρδιαγγειακού οφέλους⁴⁸. Στο πλαίσιο αυτό, οι μεγάλες εν εξελίξει μελέτες προσανατολισμένες σε κλινικά συμβάματα (Σχήμα 3) αναμένεται να αποσαφηνίσουν τη μακροπρόθεσμη νεφρική και καρδιαγγειακή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των ASIs, καθώς και να καθορίσουν τη θέση τους στη σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική της ΧΝΝ. Παράλληλα, τα δεδομένα τους σχετικά με τη μείωση της ΑΠ αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω τον πιθανό ρόλο των ASIs στη διαχείριση της αρρυθμιστής και ανθεκτικής υπέρτασης, μίας από τις σημαντικότερες και συχνότερες συννοσηρότητες στους ασθενείς με ΧΝΝ.

SUMMARY

M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, A. Georgiou, P. Sarafidis

Aldosterone synthase inhibitors in patients with chronic kidney disease and uncontrolled or resistant hypertension: Current advances and clinical perspectives

Arterial Hypertension 2026; 35: 144-158.

Hypertension is highly prevalent in CKD and frequently remains uncontrolled despite high treatment rates; resistant hypertension occurs in up to 40% of CKD patients and markedly increases renal and cardiovascular risk. Aldosterone dysregulation plays a central role in this setting, contributing not only to sodium retention and volume expansion but also to inflammation, fibrosis, and target-organ damage in the kidney, heart, and vasculature. While spironolactone is recommended as the preferable 4th agent in resistant hypertension, its use in advanced CKD is limited by scarce data, and high rates of hyperkalemia and declining kidney function. Aldosterone synthase inhibitors (ASIs) are an emerging therapeutic class that directly suppress aldosterone production. Recent phase-2 and phase-3 randomized controlled trials demonstrate that next-generation, selective ASIs produce clinically meaningful reductions in office and ambulatory BP in patients with uncontrolled and resistant hypertension, with an acceptable safety profile. Early, phase-2, trials have also showed that ASIs are effective in lowering office BP levels in CKD with accompanying substantial reductions in albuminuria. This review examines the potential clinical benefits of aldosterone synthesis targeted therapy in the management of uncontrolled and resistant hypertension in CKD.

Key-words: chronic kidney disease, resistant hypertension, aldosterone, aldosterone synthase inhibitors, albuminuria

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Theodorakopoulou M, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Minutolo R, Sarafidis PA. Guidelines for the management of hypertension in CKD patients: where do we stand in 2024? *Clin Kidney J* 2024; 17: 36-50.
2. 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
3. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: A8-A12.
4. Sarafidis PA, Li S, Chen S-C, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121: 332-40.
5. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
6. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol* 2014; 34: 483-91.
7. Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, et al. Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. *Am J Kidney Dis* 2023; 81: 15-24.e1.
8. Theodorakopoulou MP, Iatridi F, Sarafidis PA. Aldosterone synthase inhibition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2025; 34: 360-7.
9. Alencar de Pinho N, 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; 96: 983-94.
10. Akbari S, Ten Eyck P, Wendt L, et al. Trends of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease Among US Adults: Findings From NHANES 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e034568.
11. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 285-94.
12. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1583-90.
13. Thomas G, Xie D, Chen H-Y, 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; 67: 387-96.
14. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 781-8.
15. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2461-7.
16. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025; 82(10): e212-e316. doi: 10.1161/HYP.0000000000000249.
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024; 45: 3912-4018.
18. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-68.
19. Hobbs FDR, McManus RJ, Taylor CJ, et al. Low-dose spironolactone and cardiovascular outcomes in moderate stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2024; 30: 3634-45.
20. Johnston JG, Welch AK, Cain BD, Sayeski PP, Gumz ML, Wingo CS. Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects. *Compr Physiol* 2023; 13: 4409-91.
21. Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou M-E, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 5528-36.
22. Alexandrou M-E, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis* 2022; 2: 163-82.
23. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152-61.
24. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 48: 165-71.
25. Gao J, Zhang K, Chen J, et al. Roles of aldosterone in vascular calcification: An update. *Eur J Pharmacol* 2016; 786: 186-93.
26. Yang J, Chang C, Safi R, et al. Identification of ligand-selective peptide antagonists of the mineralocorticoid receptor using phage display. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 32-43.
27. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; 26: 313-21.
28. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 464-75.

29. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 10-20.
30. Townsend RR, Agiro A, Luan S, et al. Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Following Aldosterone Dysregulation. *Am J Hypertens* 2026; 39(1): 161-70.
31. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 36-43.
32. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110: e557-e565.
33. 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: 241-6.
34. Marzano L, Merlo M, Martinelli N, Pizzolo F, Friso S. Efficacy and Safety of Aldosterone Synthase Inhibitors for Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Hypertension* 2025; 82: e47-e56.
35. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 395-405.
36. Heerspink HJL, Little DJ, Myte R, et al. Effect of Baxdrostat on Albuminuria in Treatment-Resistant Hypertension: SA-PO353. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35: 10.1681/ASN.2024fbrh9bc4.
37. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Patients With Uncontrolled Hypertension. American College of Cardiology. https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01/23/34/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fClinical-Trials%2f2023%2f03%2f01%2f23%2f34%2fhalo%3futm_source%3dchatgpt.com (accessed 5 Apr2025).
38. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 393: 1363-74.
39. Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al. Bax24 investigators. Effect of baxdrostat on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension (Bax24): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2026; 407: 988-99.
40. 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: 1140-50.
41. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 392: 1813-23.
42. Saxena M, Laffin L, Borghi C, et al. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension: The Launch-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025; 334: 409-18.
43. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Bond M, Murphy B, Isaacsohn J. 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: 410-8.
44. 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: 2128-38.
45. Dwyer JP, Maklad N, Vedin O, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Participants with CKD and Uncontrolled Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* Published Online First: 6 September 2025. doi: 10.1681/ASN.0000000849
46. Weir MR, Bhaduri S, Lee K, et al. Lorundrostat, a Novel Aldosterone Synthase Inhibitor (ASI), in Participants with Uncontrolled Hypertension, CKD, and Albuminuria: Results from Explore-CKD: FR-OR091. *J Am Soc Nephrol* 2025; 36: 10.1681/ASN.202544j6mmcr.
47. 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* 2024; 403: 379-90.
48. Agarwal R, Pandey A, Solomon S, Vaduganathan M, Zannad F. Mechanisms of cardiovascular benefit with finerenone – A causal mediation analysis of the joint effects of systolic blood pressure and albuminuria reduction. *J Am Coll Cardiol* 2025; 85: 424.