

* Η καρδιοπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλτατοκορτικοειδών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Μ.-Ε. Αλεξάνδρου¹
Π. Σαραφίδης¹

Δ.-Ρ. Μπακαλούδη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) και η καρδιαγγειακή νόσος είναι στενά συνδεδεμένες καθώς μοιράζονται ορισμένους κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η νεφρική βλάβη, όπως διαπιστώνεται από την παρουσία αλβουμινουρίας, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας. Σε κλινικές δοκιμές και μετέπειτα μετα-ανάλυσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχει διαπιστωθεί πως, ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων II της αγγιοτενσίνης δρουν αποτελεσματικά καθυστερώντας την εξέλιξη της ΧΝΝ, δεν μειώνουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα ή τη θνησιμότητα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για την επιδείνωση της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό βέλτιστη αγωγή συνεχίζει να παραμένει υψηλός. Εν αντιθέσει με τα παραπάνω, τα ευρήματα από κλινικές δοκιμές με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλτατοκορτικοειδών (MRAs) δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά προσφέρουν σημαντική, πέραν της νεφροπροστασίας, καρδιοπροστατευτική δράση στους ασθενείς αυτούς. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται και αναλύονται τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη δράση των MRAs στην καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ, ανοίγοντας νέους ορίζοντες για την καρδιαγγειακή προστασία αυτών των σημαντικά επιβαρυσμένων ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια νεφρική νόσος, καρδιοπροστασία, καρδιαγγειακά συμβάματα, θνησιμότητα, φινερερόνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Ο επιπολασμός της υπολογίζεται περίπου στο 9% για τον παγκόσμιο ενήλικο πληθυσμό και στο 10%-13% για τις Δυτικές κοινωνίες¹⁻³. Περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς τους ασθενείς πάσχουν από ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου, ενώ ο επιπολασμός της ΧΝΝ 5^{ου} σταδίου ανέρχεται μόλις στο 0,1%-0,2% του ενήλικου πληθυσμού^{4,5}. Η ΧΝΝ

και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ)⁶. Επιπλέον, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί καθαντό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, με τον σχετικό κίνδυνο να αυξάνεται καθώς ο ρυθμός σπειρωματικής διήθησης (GFR) μειώνεται σε χαμηλότερα επίπεδα των 60 ml/min/ 1,73 m².⁷ Τέλος, η ύπαρξη νεφρικής βλάβης, όπως εκδηλώνεται με την αύξηση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία-Ελένη Αλεξάνδρου, MD, MSc, PhD, Κέντρο Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ.: +30 231 331 2930 • E-mail: alexandrou.me@gmail.com

των επιπέδων αλβουμίνης στα ούρα (π.χ. μέτρια ή σοβαρά αυξημένη αλβουμινουρία), αποτελεί επιπρόσθετο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸.

Σύμφωνα με μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς, ο επαρκής έλεγχος των σημαντικότερων τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου, όπως της υπέρτασης και του ΣΔ, μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης και εξέλιξης τόσο της ΧΝΝ όσο και της καρδιαγγειακής νόσου⁹⁻¹⁵. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΧΝΝ η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) και να μειώσει τη συνολική θνησιμότητα^{13,15,16}. Αναφορικά με τη φαρμακευτική θεραπεία, τα μόνα επί του παρόντος προτεινόμενα νεφροπροστατευτικά φάρμακα [π.χ. αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων II της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ-II)]⁸, αποδεδειγμένα μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με υπέρταση και σε καρδιαγγειακή νόσο^{17,18}. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν τη χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) ως προς τη νεφροπροστασία δεν κατέδειξαν παρόμοια οφέλη ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα¹⁹⁻²¹. Αντιθέτως, κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν τη συνδυασμένη χρήση αΜΕΑ και ΑΥΑ-II, ή τον συνδυασμό ενός εκ των δύο με αλισκιρένη, διεκόπησαν πρόωρα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών και άλλων συμβαμάτων^{22,23}.

Σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που εξέτασαν φάρμακα που μπλοκάρουν το ΣΡΑ, τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών δοκιμών με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRAs)²⁴, συμπεριλαμβανομένης και της πρόσφατης μελέτης με τον μη στεροειδή παράγοντα φινερενόνη^{25,26} κατέδειξαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τα διαθέσιμα έως σήμερα στοιχεία κλινικών δοκιμών με MRAs σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ, σε μια προσπάθεια να διαφωτίσει το μείζον και πολύπλευρο ζήτημα της αποτελεσματικής καρδιοπροστασίας στον πληθυσμό αυτό.

Η επίδραση των συνιστώμενων νεφροπροστατευτικών φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ: Στοιχεία που καταδεικνύουν παρουσία υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου

Εκτεταμένες αναφορές από μελέτες βασικής και κλινικής έρευνας παρουσιάζουν στοιχεία υπέρ μιας αδιαμφισβήτητης δράσης των φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑ, όπως οι αΜΕΑ ή οι ΑΥΑ-II, στην πρόληψη και εξέλιξη της ΧΝΝ²⁷. Επομένως έως και σήμερα, τα φάρμακα αυτά συστήνονται για τη νεφροπροστατευτική τους δράση σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ με μέτρια ή σοβαρή αλβουμινουρία, η οποία αντιστοιχεί σε λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων 30-300 mg/g και >300 mg/g, αντίστοιχα⁸. Για τους ασθενείς με φυσιολογική αλβουμινουρία και ΧΝΝ, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η χρήση των ΑΜΕΑ ή των ΑΥΑ-II προσφέρει επιπρόσθετη νεφροπροστασία πέραν αυτής που αναμένεται από τη μείωση της ΑΠ^{27,28}.

Σε μεγάλο πλήθος κλινικών δοκιμών με αναστολείς του ΣΡΑ, τα καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλήφθηκαν μεταξύ των προκαθορισμένων τελικών σημείων. Στη μελέτη RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent-diabetes-mellitus with the Angiotensin-II-Antagonist-Losartan), 1.513 συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔΤ2) και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν λοζαρτάνη ή εικονικό φάρμακο¹⁹. Η χρήση λοζαρτάνης φάνηκε να συνδέεται με 16% μείωση του κινδύνου διπλασιασμού κρεατινίνης ορού (SCr), ΧΝΝΤΣ και της θνησιμότητας, παράλληλα με 35% μείωση του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε και ένα προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο για την αξιολόγηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια [ένα σύνθετο τελικό σημείο εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), εγκεφαλικού επεισοδίου, νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή ασταθούς στηθάγχης, στεφανιαίας ή περιφερικής επαναγγείωσης, ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια]: τέτοια συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 247 ασθενείς που έλαβαν λοζαρτάνη (32,9%) και σε 268 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (35,2%), αντικατοπτρίζοντας μια μη σημαντική ($p=0,26$) μείωση κατά 10%. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση των επιμέρους τελικών σημείων, με εξαίρεση τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία ήταν μειωμένη

κατά 32% για τη λοζαρτάνη ($p=0,005$). Διαπιστώθηκε επίσης μια μη σημαντική μείωση ($p=0,08$) κατά 28% του κινδύνου εμφάνισης EM. Στη μελέτη IDNT (Irbesartan-Diabetic-Nephropathy-Treatment), 1.715 υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔΤ2 και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες της ιρμπεσαρτάνης, αμιλοδιπίνης ή εικονικού φαρμάκου²⁰. Η ιρμπεσαρτάνη οδήγησε σε 20% και 23% μείωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και την αμιλοδιπίνη, αντίστοιχως, του κινδύνου διπλασιασμού της SCr, εξέλιξης σε ΧΝΝΤΣ ή θνησιμότητας. Η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 33% με την ιρμπεσαρτάνη, 6% με την αμιλοδιπίνη και κατά 10% με το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ιρμπεσαρτάνης και του εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά τελικά σημεία (σύνθετο σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου EM, νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μόνιμου νευρολογικού υπολείμματος οφειλόμενου σε αγγειακό επεισόδιο, ή ακρωτηριασμού κάτω άκρου άνωθεν του αστραγάλου) [αναλογία κινδύνου (Hazard Ratio, HR) 0,91, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,72-1,14] ή τη συνολική θνησιμότητα (HR 0,92, 95% CI 0,69-1,23).

Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτες με μη διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια. Στη μελέτη REIN (Ramipril-Efficacy-In-Nephropathy), όπου 352 ασθενείς με μη διαβητική πρωτεϊνουρική ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ραμιπρίλη ή εικονικό φάρμακο, φάνηκε πως η ραμιπρίλη σχετίζεται με μικρότερη πτώση του GFR ανά μήνα και μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική της δράση²⁹. Ωστόσο, η επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επιπλοκών, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, στη μελέτη AASK (African-American-Study-on-Kidney-Disease), στην οποία 1.094 Αφροαμερικανοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ραμιπρίλη, μετοπρολόλη ή αμιλοδιπίνη, η ραμιπρίλη φάνηκε να προσφέρει 22% και 38% μείωση συγκριτικά με τη μετοπρολόλη και την αμιλοδιπίνη, αντίστοιχα, του πρωτεύοντος τελικού σημείου (πτώση του $GFR \geq 50\%$, ΧΝΝΤΣ ή θάνατος), παράλληλα με μια σχετική μείωση της πρωτεϊνουρίας³⁰. Ομοίως μη σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα καρδιαγγειακά επεισόδια, την καρδιαγγειακή και τη

συνολική θνησιμότητα ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Καθώς η συνδυασμένη θεραπεία με αΜΕΑ και ΑΥΑ-II φάνηκε να μειώνει την πρωτεϊνουρία σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μονοθεραπεία σε αρχικές μελέτες, δύο κλινικές δοκιμές εξέτασαν τα αποτελέσματα του διπλού αποκλεισμού του ΣΡΑ στα νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα. Η κλινική δοκιμή ALTITUDE (Aliskiren-Trial-in-Type-2-Diabetes-Using-Cardiorenal-Endpoints), η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα του συνδυασμού αλισκιρένης με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, έναντι της μονοθεραπείας με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II σε 8.561 ασθενείς με ΣΔΤ2, διεκόπη πρόωρα εξαιτίας ζητημάτων ασφαλείας³¹. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν υπερχαλιαιμία (11,2% έναντι 7,2%, $p<0,001$), υπόταση (12,1% έναντι 8,3%, $p<0,001$) και καρδιακή ανακοπή χρήζουσα αναζωογόνησης (0,4% έναντι 0,2%, $p<0,04$) ήταν σημαντικά υψηλότερο με τον διπλό αποκλεισμό. Στη μελέτη VA NEPHRON-D (The Veterans-Affairs-Nephropathy-in-Diabetes), 1.850 ασθενείς με ΣΔΤ2, $GFR 30-90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και λόγο αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων $>300 \text{ mg/g}$, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συνδυασμό λοζαρτάνης με λισινοπρίλη ή λοζαρτάνη ως μονοθεραπεία³². Η μελέτη διακόπηκε λόγω ζητημάτων ασφαλείας αφότου 1.448 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 2,2 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με το πρωτεύον τελικό σημείο (μεταβολή του GFR, ΧΝΝΤΣ ή θάνατος), τη συνολική θνησιμότητα ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ ο κίνδυνος υπερχαλιαιμίας ήταν πιο αυξημένος με τον διπλό αποκλεισμό (6,3 έναντι 2,6 επεισοδίων/100 ασθενείς-έτη, $p<0,001$). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η συνδυασμένη χρήση ενός αΜΕΑ είτε με ΑΥΑ-II ή με αλισκιρένη φαίνεται να αντενδείκνυται σε όλους τους πληθυσμούς^{8,17,27} και έχει εγκαταλειφθεί στην κλινική πράξη.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως οι προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές με μονό αποκλεισμό του ΣΡΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός τελικού σταδίου είχαν ως πρωτεύοντα τελικά σημεία νεφρικές παραμέτρους και δεν είχαν επαρκή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες αναφορικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επομένως, η απουσία τυχόν διαφορών στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνησιμότητα θα μπορούσε πιθανά να σχετίζεται με το μέγεθος των δειγμάτων το οποίο ήταν μικρότερο του απαιτού-

μενου. Πράγματι, το μέγεθος του δείγματος στις νεφρικές μελέτες-ορόσημα του μονού αποκλεισμού του ΣΡΑ ήταν πολύ μικρότερο συγκριτικά με αυτό των κλινικών δοκιμών με MRAs. Ωστόσο, τόσο σε παλαιότερες όσο και σε πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, η ανάλυση συνένωσης (pooled analysis) μικρότερων και μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών, με δείγμα μεγαλύτερο των 20.000 ατόμων, επιβεβαίωσε την απουσία αποδεδειγμένου κλινικού οφέλους από τον συνδυασμό αΜΕΑ με ΑΥΑ-II στα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή την ενεργό θεραπεία, παρά τη νεφροπροστατευτική τους δράση, σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός τελικού σταδίου³³⁻³⁶.

Παρομοίως, πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν την απουσία καρδιοπροστατευτικής δράσης από τη χρήση αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II και σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση³⁷. Στην κλινική δοκιμή FOSIDIAL (Fosinopril-in-Dialysis), 397 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φουσινοπρίλη ή εικονικό φάρμακο για 48 μήνες, χωρίς να διαπιστωθεί κάποια διαφορά στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα [σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR) 0,93, 95% CI 0,68-1,26]³⁸. Στην κλινική μελέτη OCTOPUS (The Olmesartan-Clinical-Trial-in-Okinawa-Patients-under-Dialysis-Study)³⁹, 469 ασθενείς με υπέρταση υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ολμεσαρτάνης ή την ομάδα ελέγχου, όπου δεν συμπεριλαμβανόταν κάποιος αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, καταδεικνύοντας για ακόμα μία φορά την απουσία σημαντικών διαφορών στη θνησιμότητα, στο μη θανατηφόρο εγκεφαλικό, στο ΕΜ και στη στεφανιαία επαναγγείωση (HR 1,00, 95% CI 0,71-1,40)⁴⁰. Μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις ομοίως επιβεβαίωσαν απουσία οφέλους από τη θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ-II στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ.

Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η καρδιαγγειακή νόσος στους ασθενείς με ΧΝΝ έχει διαφορετικούς καθοριστικούς παράγοντες και πιο περίπλοκη παθοφυσιολογία⁴¹, καθώς και ότι υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να καταδεικνύουν ξεκάθαρα καρδιοπροστατευτική δράση οποιασδήποτε κατηγορίας φαρμάκων στη ΧΝΝ και τη ΧΝΝΤΣ^{6,37,42}. Συνεπώς, οποιαδήποτε σύσταση βασίζεται σε στοιχεία από πληθυσμούς άλλων ασθενών που ίσως δεν σχετίζονται άμεσα με ασθενείς με ΧΝΝ^{6,42,43}, ενώ

μάλιστα σε παλαιότερες και πρόσφατες κλινικές δοκιμές πιθανών καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων, η παρουσία ΧΝΝ ήταν συχνά κριτήριο αποκλεισμού⁴⁴. Παράλληλα, έχει φανεί ότι η εξέλιξη της ΧΝΝ λαμβάνει χώρα ακόμα και υπό βέλτιστη αναστολή του ΣΡΑ⁴⁵, κάτι το οποίο σχετίζεται με ποικίλες παραμέτρους, όπως η διαφυγή της αλδοστερόνης, η οποία αναφέρεται παρακάτω, αλλά και με μεσολαβητές νεφρικής βλάβης που δεν σχετίζονται με το ΣΡΑ⁴⁶⁻⁴⁸. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι αρκετοί ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη ΧΝΝ δεν μπορούν να ανεχθούν τις μέγιστες δόσεις αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II εξαιτίας της εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) και της υπερχαλιαιμίας, με αποτέλεσμα τη μη χορήγηση των μέγιστων θεραπευτικών δόσεων ή τη συχνή διακοπή των φαρμάκων αυτών^{49,50}. Όλα τα παραπάνω φανερώσουν την παρουσία υψηλού υπολειπόμενου κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ και ακόμα περισσότερο της καρδιαγγειακής νόσου στους υπό βέλτιστη θεραπευτική αγωγή ασθενείς με ΧΝΝ, υπογραμμίζοντας τη σημασία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας πάνω στη χρήση των ΜΡΑ, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η επίδραση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοστεροειδών στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Παλαιότεροι και νεότεροι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοστεροειδών

Παρά την αδιαμφισβήτητη νεφροπροστατευτική δράση των αΜΕΑ και των ΑΥΑ-II, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες θα καταλήξει σε ΧΝΝΤΣ^{51,52}. Η αλδοστερόνη κατέχει μείζονα ρόλο στην ομοίωση του όγκου και της ΑΠ, όπως επίσης και στο ισοζύγιο καλίου μέσω της ρύθμισης των επιπέδων νατρίου και καλίου στον άπω νεφρώνα. Σε ασθενείς υπό αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος αυξάνονται εκ νέου 6-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, φαινόμενο γνωστό ως διαφυγή της αλδοστερόνης⁴⁶. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται περίπου στο 30%-40% των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και σχεδόν στο 40% των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια^{46,53}. Ο κλινικός αντίκτυπος του φαινομένου αυτού είναι η αύξηση της πρωτεϊνουρίας και η ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη φαρμακευτική αναστολή του ΣΡΑ. Συνεπώς, ένας

συνδυασμός εναλλακτικά σε αυτόν ενός αΜΕΑ με έναν ΑΥΑ-Π είναι η προσθήκη ενός ΜΡΑ σε οποιονδήποτε από τους δύο αυτούς παράγοντες. Σύμφωνα με στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της αλδοστερόνης στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και στην προαγωγή της αγγειακής, νεφρικής και καρδιακής βλάβης^{54,55}, έχει προταθεί ότι η διαφυγή της αλδοστερόνης μπορεί να είναι ο παράγοντας κλειδί για τα νεφρικά και καρδιακά συμβλήματα στους ασθενείς στους οποίους γίνεται μονός αποκλεισμός του ΣΡΑ^{46,51,56}. Οι τρεις κλασικοί ΜΡAs είναι η μη εκλεκτική σπιρονολακτόνη, ο ενεργός μεταβολίτης της κανρενόνη και η εκλεκτική επλερενόνη. Η σπιρονολακτόνη χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού οφειλόμενου σε αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή υπερπλασία ή επινεφριδικό αδένωμα προ της χειρουργικής εκτομής⁵⁷, ενώ οι πρόσφατες οδηγίες συστήνουν τη χρήση της ως ενός εκ των ισχυρότερων φαρμάκων δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης¹⁷. Επιπλέον, στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης προτείνεται με ένδειξη 1Α η θεραπεία με ΜΡAs¹⁸. Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά και σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, όπως σε κίρρωση του ήπατος και ασκίτη όπου χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης⁵⁸⁻⁶⁰.

Αναφορικά με τη νεφροπροστασία, οι ΜΡAs έχει φανεί πως μειώνουν την αλβουμινουρία και την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ⁶¹. Μεταξύ των υπό μελέτη μη στεροειδικών ΜΡAs ανήκει και η φινερενόνη, με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα συγκριτικά με τη σπιρονολακτόνη και υψηλότερη συγγένεια *in vitro* προς τον υποδοχέα από την επλερενόνη⁵⁶. Η φινερενόνη εμφανίζει παράλληλα ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση συγκριτικά με τους στεροειδικούς ΜΡAs σε προκλινικά μοντέλα, ενώ έναντι της σπιρονολακτόνης επιφέρει σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας με μικρότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας^{62,63}. Σε μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή από τους Bakris και συνεργάτες μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διάφορων δόσεων φινερενόνης σε 821 ασθενείς με ΣΔ και αυξημένη ή πολύ αυξημένη αλβουμινουρία υπό αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-Π⁶³. Η φινερενόνη φάνηκε να προκαλεί δόσοεξαρτώμενη μείωση του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο,

με τη συχνότητα επεισοδίων υπερκαλιαιμίας που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου να κυμαίνεται μεταξύ 0%-3,2% (υψηλότερη για τη δόση των 15 mg ημερησίως), και δίχως να παρατηρείται σημαντική διαφορά στο δευτερεύον τελικό σημείο που ήταν συνδυασμός της ελάττωσης του GFR > 30% ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές καρδιακής ανεπάρκειας

Η κλινική δοκιμή RALES συμπεριέλαβε 1.663 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 35%) υπό θεραπεία με σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο⁶⁴. Η δοκιμή διεκόπη πρόωρα (μέση παρακολούθηση 24 μήνες) εξαιτίας οφέλους, με τα αρχικά αποτελέσματα να καταδεικνύουν χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (RR 0,70, 95% CI 0,60-0,82) και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,65, 95% CI 0,54-0,77) για την ομάδα που έλαβε σπιρονολακτόνη. Σε ανάλυση υποομάδων, διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα με τη σπιρονολακτόνη τόσο σε ασθενείς με SCr < 1,2 mg/dL, όσο και SCr ≥ 1,2 mg/dL. Στη μελέτη EPHESES (Eplerenone-Post-Acute-Myocardial-Infarction-Heart-Failure-Efficacy-and-Survival-Study) στην οποία 6.632 ασθενείς, με κλάσμα εξώθησης < 40%, τυχαίοποιήθηκαν 3-14 ημέρες μετά από ΕΜ να λάβουν επλερενόνη (25 mg με μέγιστη τιτλοποίηση 50 mg) ή εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας (RR 0,85, 95% CI 0,75-0,96), της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή των νοσηλείων για καρδιαγγειακά συμβλήματα (RR 0,87, 95% CI 0,79-0,95) με την επλερενόνη⁶⁵. Σύμφωνα με ανάλυση υποομάδων, η επλερενόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με SCr < 1,1 mg/dL αλλά όχι σε αυτούς με SCr ≥ 1,1 mg/dL (p-αλληλεπίδρασης=0,03). Αντίθετα δεν υπήρχαν ξεκάθαρα στοιχεία για αυτές τις ομάδες ασθενών αναφορικά με τον καρδιαγγειακό θάνατο ή τη νοσηλεία για καρδιαγγειακά συμβλήματα (p-αλληλεπίδρασης=0,53). Παρ' όλο που δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις των ΜΡAs σε ασθενείς με σαφώς οριζόμενη ΧΝΝ, τα πρωταρχικά αυτά ευρήματα υποσημαίνουν την ύπαρξη πιθανής καρδιοπροστατευτικής δράσης για τον πληθυσμό αυτόν. Στη μελέτη EMPHASIS-HF (Eplerenone-

Πίνακας 1. Καρδιαγγειακές εκβάσεις σε υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ με καρδιακή ανεπάρκεια των μελετών που χρησιμοποιούν MRAs

Μελέτη	Έτος	Θεραπευτικά σχήματα	Πληθυσμός	Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία (MRA προς ομάδα ελέγχου)	Μελέτη υποομάδων προσδιοριζόμενων βάσει νεφρικής λειτουργίας
RALES⁶⁴	2014	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο	1.663 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ με κλάσμα εξώθησης <35%	Συνολική θνησιμότητα (RR 0,70, 95% CI 0,60-0,82) και νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,65, 95% CI 0,54-0,77)	Σε αμφότερες τις ομάδες ασθενών (SCr < 1,2 mg/dL ή SCr ≥ 1,2 mg/dL) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας
EPHESUS⁶⁵	2003	Επλερενόνη 25-50 mg ή εικονικό φάρμακο	6.632 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <40%, 3-14 ημέρες μετά το ΕΜ	Συνολική θνησιμότητα (RR 0,85, 95% CI 0,75-0,96), καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,87, 95% CI 0,79-0,95)	Η επλερενόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με SCr < 1,1 mg/dL αλλά όχι σε αυτούς SCr ≥ 1,1 mg/dL (P=0,03)
EMPHASIS-HF⁶⁶	2011	Επλερενόνη (50 mg αν GFR ≥ 50 mL/min/1,73m ² ή <25 mg αν GFR 30-49 mL/min/1,73m ²) ή εικονικό φάρμακο	2.737 με ΚΑ NYHA τάξης II και κλάσμα εξώθησης <35%	Συνδυασμός καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,63, 95% CI 0,54-0,74), θνησιμότητα (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,93),	Όμοια αποτελέσματα για τους ασθενείς με GFR ≥ 50 mL/min/1,73m ² (HR 0,58, 95% CI 0,45-0,74) και αυτούς με GFR 30-49 mL/min/1,73m ² (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,78) (p-αλληλεπίδρασης = 0,89)

EM: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

in-Mild-Patients Hospitalization-and-Survival-Study-in-Heart-Failure)⁶⁶, 2.737 ασθενείς, με ΚΑ κλάσης II (κατά New York Heart Association ταξινόμηση) και κλάσμα εξώθησης <35%, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν επλερενόνη (50 mg/ημέρα αν ο GFR ≥ 50 mL/min/1,73m² και ≤ 25 mg/ημέρα αν ο GFR 30-49 mL/min/1,73m²) ή εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα από τη βασική θεραπεία. Η επλερενόνη σχετίστηκε με σημαντική μείωση στο πρωτεύον τελικό σημείο (συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, HR 0,63, 95% CI 0,54-0,74) και στη συνολική θνησιμότητα (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,93). Μια σχετική ανάλυση υποομάδων έδειξε όμοια αποτελέσματα για την επλερενόνη τόσο στους ασθενείς με GFR ≥ 50 mL/min/1,73m² (HR 0,58, 95% CI 0,45-0,74) όσο και σε αυτούς με GFR 30-49 mL/min/1,73m² (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,78· p-αλληλεπίδρασης = 0,89)⁶⁷.

Κλινικές δοκιμές με καρδιαγγειακά τελικά σημεία σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ

Τα προηγούμενα χρόνια δύο κλινικές δοκιμές σε

ασθενείς με ΧΝΝΤΣ έδειξαν την ευεργετική επίδραση των MRAs στις καρδιαγγειακές εκβάσεις^{68,69}. Στη μελέτη DOHAS (The Dialysis-Outcomes-Heart-Failure-Aldactone-Study) 309 ολιγοανουρικοί ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σπιρονολακτόνη (25 mg/ημέρα) ή καμία επιπρόσθετη θεραπεία για 3 χρόνια. Η σπιρονολακτόνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή νοσηλείας σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 0,38, 95% CI 0,17-0,83), ενώ μόνο 1,9% των ασθενών εγκατέλειψε αυτό το θεραπευτικό σχήμα λόγω σοβαρής υπερκαλιαιμίας⁶⁸. Ακολούθως, οι Lin και συνεργάτες⁶⁹ τυχαιοποίησαν 253 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση χωρίς ΚΑ να λάβουν σπιρονολακτόνη 25 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ομοίως η θεραπεία με MRAs μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θανατηφόρου καρδιακής ανακοπής ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (HR 0,42, 95% CI 0,26-0,78). Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα μένει να επιβεβαιωθούν από περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες, καθώς ο σχεδια-

Πίνακας 2. Καρδιαγγειακές εκβάσεις σε υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ με καρδιακή ανεπάρκεια των μελετών που χρησιμοποιούν MRAs

Μελέτη	Έτος	Θεραπευτικά σχήματα	Πληθυσμός	Κριτήριο ένταξης GFR και UACR	Πρωτεύοντα τελικά σημεία (MRA προς ομάδα ελέγχου)	Προκαθορισμένα δευτερεύοντα σημεία
DOHAS ⁶⁸	2014	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή απουσία επιπρόσθετης θεραπείας (χωρίς τυφλοποίηση, 1:1 αναλογία)	309 oligo-ανουρικοί ασθενείς υπό ΑΚ	–	Συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας για καρδιαγγειακά αίτια HR 0,38, 95% CI (0,17-0,83)	Συνολική θνησιμότητα (HR 0,33, 95% CI 0,16-0,69), καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR 0,43, 95% CI 0,17-1,11)
Lin et al. ⁶⁹	2015	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο (χωρίς τυφλοποίηση, 1:1 αναλογία)	253 ασθενείς υπό ΑΚ και ΠΚ	–	Συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, θανατηφόρας καρδιακής ανακοπής ή αφνίδιου καρδιακού θανάτου (HR: 0,42, 95% CI 0,26-0,78)	Συνολική θνησιμότητα (HR 0,52, 95% CI 0,29-0,54), καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR 0,33, 95% CI 0,13-0,85)
FIDELIO-DKD ^{25,73}	2020	Φινερενόνη 10-20 mg ή εικονικό φάρμακο (1:1 αναλογία)	5.734 ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΧΝΝ	GFR ≥25 και <75 mL/min/1,73m ² UACR ≥300 και <5.000 mg/g ή GFR ≥25 και <60 mL/min/1,73m ² UACR ≥30 έως <300 mg/g	Συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, εμμένουσας μείωσης του GFR ≥40% από την έναρξη, ή νεφρικού θανάτου (HR 0,82, 95% CI 0,73-0,93)	Συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, εμμένουσας μείωσης GFR ≥57% ή νεφρικού θανάτου από νεφρικά αίτια (HR 0,76, 95% CI 0,65-0,90), θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), μη θανατηφόρο EM (HR 0,80, 95% CI 0,58-1,09), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό (HR 1,03, 95% CI 0,76-1,38), νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), συνολική θνησιμότητα (HR 0,90, 95% CI 0,75-1,07)

ΑΚ: αμιοκάθαρση, EM: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΣΔΤ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΧΝΝΤΣ: χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, UACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων

σιμός στις δύο προαναφερθείσες δοκιμές δεν ήταν τυφλός, ενώ συμπεριελήφθησαν ασθενείς ασιατικής μόνο καταγωγής^{37,70}. Δύο μεγάλες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, η μελέτη ALCHEMIST (Aldosterone-Antagonist-Chronic-HEModialysis-Interventional-Survival-Trial-NCT01848639)⁷¹ και η μελέτη ACHIEVE (Aldosterone-blockade-for-Health-Improvement-Evaluation-in-End-stage-Renal-Disease NCT03020303)⁷² αναμένεται να διασαφηνίσουν πλήρως την επίδραση της σπιρονολακτόνης στα καρδιαγγειακά συμπτώματα και τη θνησιμότητα στη ΧΝΝΤΣ.

Κλινικές δοκιμές με φινερενόνη σε ασθενείς με ΧΝΝ

Παρά το γεγονός ότι η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη φάνηκε να μειώνουν την αλβουμινουρία σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς με ΧΝΝ⁶¹, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε μελέτη που να εξετάζει την επίδραση οποιουδήποτε MRA σε βασικές νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις στους ασθενείς με ΧΝΝ εκτός του τελικού σταδίου. Η μελέτη FIDELIO-DKD (FInerenone-in-reducing kidney failure and disease progression-in-Diabetic-Kidney-Disease) τυχαιοποίησε 5.734 ασθενείς με ΣΔΤ2 και λόγο

αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων 300-5.000 mg/g και GFR 25 έως <75 ml/min/1,73 m² ή λόγο αλβουμίνης-κρεατινίνης 30 έως <300 mg/g και GFR 25 έως <60 ml/min/1,73 m² και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια για να λάβουν φινερενόνη 10-20 mg ή εικονικό φάρμακο, ενώ λάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II με επίπεδα καλίου ορού ≤4,8 mmol/L^{25,73}. Κατά την έναρξη, 12,1% των ασθενών είχε αυξημένη και 87,5% πολύ αυξημένη αλβουμινουρία ενώ ο μέσος GFR ήταν 44,3±12,6 ml/min/1,73m² με το 33,5% των ασθενών να έχουν GFR 45-60 ml/min/1,73m² και το 52,5% αυτών 25-45 ml/min/1,73m². Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, εμμένουσας πτώσης του GFR ≥40% συγκριτικά με την έναρξη, ή νεφρικός θάνατος. Ως νεφρική ανεπάρκεια ορίστηκε η ΧΝΝΤΣ (ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) ή η πτώση του GFR κάτω των 15 ml/min/1,73m².^{25,73}

Μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 2,6 ετών, η φινερενόνη σχετίστηκε με σημαντική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο μείωση για το πρωτεύον σημείο (HR 0,82, 95% CI 0,73-0,93, p=0,001) και με μεγαλύτερη μείωση (HR 0,76, 95%CI 0,65-0,90) για το δευτερεύον νεφρικό σημείο (σύνθετο σημείο νεφρικής ανεπάρκειας, μείωσης του GFR≥57% ή νεφρικού θανάτου). Με την ένταξη στη μελέτη ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ, το 40% των καταγεγραμμένων πρωτευόντων συμβαμάτων αφορούσε αυτό της νεφρικής ανεπάρκειας²⁵. Τα ποσοστά των συνολικών και σοβαρών ανεπιθύμητων επεισοδίων ήταν όμοια στις ομάδες της φινερενόνης και του εικονικού φαρμάκου, ενώ η υπερχαλιαιμία αποτέλεσε αιτία αποχώρησης από τη μελέτη στο 2,3% και το 0,9% των ασθενών στις δύο ομάδες αντιστοίχως. Το ποσοστό επεισοδίων υπερχαλιαιμίας για τη φινερενόνη ήταν αρκετά χαμηλότερο από το αντίστοιχα καταγραφόμενο για την αλισκιρένη στην ALTITUDE (4,8%) ή τον συνδυασμό λοξαζτάνης/λισινοπρίλης στη μελέτη VANEPHRON-D (9,9%)^{22,23}.

Σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η FIDELIO-DKD είχε ως βασικό δευτερεύον τελικό σημείο τον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Το παραπάνω τελικό σημείο παρατηρήθηκε σε 367 ασθενείς (13,0%) που λάμβαναν φινερενόνη και σε 420 ασθενείς (14,8%) που λάμβαναν εικονικό φάρ-

μακο (HR 0,86 95% CI 0,75-0,99)²⁵. Μια επιπλέον δημοσιευμένη έκθεση από τη μελέτη FIDELIO-DKD περιέγραψε τον αριθμό των προκαθορισμένων αναλύσεων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η θεραπεία με φινερενόνη σχετίστηκε με τάση μείωσης στα τελικά σημεία καρδιαγγειακού θανάτου (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), μη θανατηφόρου ΕΜ (HR 0,80, 95% CI 0,58-1,09) και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), αλλά όχι στο σημείο των εγκεφαλικών επεισοδίων (HR 1,03, 95% CI 0,76-1,38). Επιπλέον σε άλλη δευτερογενή ανάλυση, ο κίνδυνος για το πρωτεύον τελικό σημείο εξετάστηκε σε 2.605 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και 3.609 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οριζόμενης από τον ερευνητή ως ιατρικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φινερενόνης ήταν όμοιο ανάμεσα στους ασθενείς με ιστορικό (HR 0,85, 95% CI 0,71-1,02) και αυτούς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08, p-αλληλεπίδρασης= 0,85). Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξε και η μελέτη σε διάφορες άλλες υποομάδες συμπεριλαμβανομένων του τύπου της υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου, του ιστορικού ΚΑ, της περιοχής, του αρχικού GFR, του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων, της ΣΑΠ, του φύλου, της ηλικίας (άνω ή κάτω των 65 ετών) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης²⁶.

Η κλινική μελέτη FIGARO-DKD (Finerenone-in-Reducing-CV-Mortality-and-Morbidity-in-Diabetic-Kidney-Disease) είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή δοκιμή, σχεδιασμένη όμοια με τη FIDELIO-DKD με κύρια έκβαση τα καρδιαγγειακά συμβάματα⁷⁴. Η μελέτη FIGARO-DKD τυχαιοποίησε 7.437 ασθενείς με GFR ≥25 mL/min/1,73m² και μέτρια ή σοβαρή αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων μεταξύ ≥30 και ≤5.000 mg/g) να λάβουν φινερενόνη ή εικονικό φάρμακο και έχει στατιστική ισχύ >90% για το τελικό σημείο που αποτελεί συνδυασμό του χρόνου έως τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο ΕΜ, το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Με αναμενόμενη διάρκεια τα 6 έτη, η μελέτη ολοκληρώθηκε στα μέσα του 2020 και η αναφορά της αναμένεται εντός του 2021. Αθροιστικά, οι μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD αποτελούνται από πληθυσμό άνω των

13.000 ασθενών με ΧΝΝ, αριθμό σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος των μελετών που εξέτασαν τις νεφρικές εκβάσεις και τη νεφροπροστατευτική δράση με χρήση αναστολέων του ΣΡΑ σε ΧΝΝ²⁷. Επομένως, αναμένεται να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για διάφορες πτυχές της καρδιαγγειακής προστασίας σε ασθενείς με ΧΝΝ⁷⁵.

Υπερκαλιαιμία σχετιζόμενη με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών και τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η προσθήκη ενός ΜΡΑ σε έναν αΜΕΑ ή έναν ΑΥΑ-Π φαίνεται πολλά υποσχόμενη, ωστόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ ενέχει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας και εκδήλωσης καρδιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής⁷⁶. Και αυτό διότι η αλδοστερόνη συμβάλλει σημαντικά στην ομοιοστασία του καλίου, προάγοντας την απώλεια καλίου από τα ούρα, μέσω της ενεργοποίησης της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ στην πλαγιο-βασική μεμβράνη και του επιθηλιακού διαύλου Na^+ (ENaC) στην κορυφαία μεμβράνη των κύριων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου^{77,78}. Μια μεγάλη ανασκοπική μελέτη με στοιχεία 13.874 ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3 και 4 και ηλικία >65 ετών κατέδειξε επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας περίπου στο 2,5% των ασθενών, με παράλληλη αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης υπερκαλιαιμίας κατά 26% για κάθε πώση του GFR κατά $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.⁷⁹ Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση του 2008 που συμπεριέλαβε 4 μελέτες⁸⁰, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας με σπιρονολακτόνη ή επλερερόνη εκτιμήθηκε περίπου στο 5,5% (εύρος 3%-17%, αναλόγως του κατωφλίου που εφαρμόστηκε για τον ορισμό της υπερκαλιαιμίας σε κάθε μελέτη). Στην κλινική πράξη, πέραν από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και τη σχετιζόμενη διαταραχή στη νεφρική απέκκριση καλίου, η εκδήλωση υπερκαλιαιμίας είναι συνήθως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού υπερπροστιθέμενων παραγόντων, όπως ο ΣΔ και ο συνοδός υπορενιναϊκός υποαλδοστερονισμός, η ΚΑ και η συνοδός ελάτπωση της νεφρικής άρδευσης, η υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου και η χρήση υποκατάστατων άλατος εμπειρεχόντων κάλιο, και κυρίως η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που επιδρούν στη ρύθμιση του καλίου, πέραν αυτών που μπλοκάρουν το ΣΡΑ και των ΜΡΑ (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ηπαρίνη)^{77,78}. Η προσθήκη ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ-

Π σε ασθενείς με ΧΝΝ $\geq 3^{\text{ου}}$ σταδίου αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα καλίου κατά $0,3-0,6 \text{ mEq/L}$, σύμφωνα με στοιχεία μεγάλων κλινικών δοκιμών, με δεδομένο πάντα τον αυστηρό έλεγχο του καλίου στο περιβάλλον μιας κλινικής δοκιμής^{79,81}. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης RALES και την ευρεία συνταγογράφηση της σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με ΚΑ, ενώ στην αρχική μελέτη η εκτιμώμενη επίπτωση υπερκαλιαιμίας ήταν περί το 2%, στοιχεία βασιζόμενα σε πραγματικό πληθυσμό μιας ανάλυσης χρονοσειρών ενός καναδικού παρόχου υγείας κατέδειξαν σημαντική αύξηση των σχετιζόμενων με την υπερκαλιαιμία επιπλοκών 4 χρόνια αργότερα⁸². Έτσι οι νοσηλείες εξαιτίας υπερκαλιαιμίας αυξήθηκαν από 2,4/1.000 νεοεισαχθέντες ασθενείς το 1994 σε 11/1.000 νεοεισαχθέντες ασθενείς το 2001, με τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου οφειλόμενου σε υπερκαλιαιμία να αυξάνεται από 0,3/1.000 σε 2/1.000 κατά την ίδια περίοδο. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χρήση όχι μόνο των αποκλειστών του ΣΡΑ αλλά επίσης και των ΜΡΑ παραμένει περιορισμένη στους ασθενείς με ΧΝΝ εξαιτίας των ζητημάτων ασφαλείας που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία. Ωστόσο, οι πιθανές καρδιοπροστατευτικές ευεργετικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων δεν θα πρέπει να επισκιάζονται από αυτόν τον κίνδυνο, δεδομένου ότι πλέον είναι διαθέσιμες νέες θεραπείες, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό⁴⁹.

Μεταξύ των παραγόντων που δεσμεύουν το κάλιο, ανήκουν παλαιότεροι όπως το σουλφονικό πολυστυρένιο, το οποίο σχετίζεται με ανεπιθύμητες γαστρεντερικές δράσεις, και νεότεροι όπως το patiromer και το sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9), τα οποία χαρακτηρίζονται αμφότερα από υψηλότερη ανεκτικότητα και προβλεψιμότητα της δόσο-εξαρτώμενης απάντησης. Σε κλινική μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοχή του patiromer, ενός μη απορροφήσιμου πολυμερούς, σε 105 ασθενείς με συστολική ΚΑ υπό αγωγή με σπιρονολακτόνη⁸³, μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με patiromer σημειώθηκε μεγαλύτερη μείωση του καλίου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μεταξύ ομάδων: $-0,45 \text{ mEq/L}$, $p < 0,001$). Σε μία άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 237 ασθενείς με ΧΝΝ υπό αγωγή με αποκλειστές του ΣΡΑ και των οποίων το κάλιο ορού κυμαινόταν μεταξύ $5,1-6,5 \text{ mmol/L}$, η αγωγή με patiromer επέ-

φερε μείωση του καλίου κατά $1,01 \pm 0,03$ mmol/L μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ενώ στο 76% των συμμετεχόντων επιτεύχθηκαν φυσιολογικά επίπεδα καλίου⁸⁴. Το ZS-9 αποτελεί μια μη απορροφήσιμη, μη πολυμερή ανόργανη σκόνη που δεσμεύει επιλεκτικά το κάλιο εντός του εντερικού αυλού. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του έχει εξετασθεί σε διπλή τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία 753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία (75% αυτών είχε GFR <60 ml/min/1,73m², 65% λάμβανε αποκλειστή του ΣΠΑ) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τον παράγοντα αυτό ή το εικονικό φάρμακο τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες⁸⁵. Όσοι ασθενείς απέκτησαν φυσιολογική συγκέντρωση καλίου ορού (3,5-4,9 mmol/L) στις 48 ώρες προχώρησαν τη δεύτερη φάση της θεραπείας διάρκειας 12 ημερών (φάση συντήρησης από την 3η έως τη 14η ημέρα), κατά την οποία οι ασθενείς που λάμβαναν δόση ZS-9,5 g και 10 g διατήρησαν συγκεντρώσεις καλίου περί το 4,7 mmol/L και 4,5 mmol/L, αντίστοιχα, κατά τη φάση συντήρησης διάρκειας 12 ημερών, έναντι 5,0 mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση⁸⁶, οι νεότεροι αυτοί παράγοντες σχετίζονται με μείωση της συγκέντρωσης καλίου ορού της τάξεως των -0,70 mEq/L και -0,67 mEq/L αντίστοιχα και θεωρούνται ασφαλείς.

Συμπεράσματα

Η ΧΝΝ και η καρδιαγγειακή νόσος χαρακτηρίζονται από κοινούς παράγοντες κινδύνου και κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια κατά την εξέλιξή τους, ενώ η παρουσία ΧΝΝ αποτελεί καθαντό μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα. Από μεγάλες κλινικές δοκιμές στο πεδίο της νεφρολογίας έχει αποδειχθεί η ευεργετική επίδραση των αΜΕΑ και των ΑΥΑ-II στην επιβράδυνση της εξέλιξης της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ, αποτελώντας για περισσότερο από 2 δεκαετίες τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ. Ωστόσο τόσο σε δοκιμές με νεφρικά τελικά σημεία, όσο και σε μετέπειτα μετα-αναλύσεις, ο μονός αποκλεισμός του ΣΠΑ δεν φάνηκε να σχετίζεται με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων οδήγησε σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και έχει ως εκ τούτου εγκαταλειφθεί. Επιπλέον, είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι αρκετοί ασθενείς με ΧΝΝ δεν λαμβάνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση αΜΕΑ/ΑΥΑ-II εξαιτίας τόσο

του πραγματικού κινδύνου όσο και της ιατρικής αδράνειας λόγω του φόβου της ΟΝΒ και της υπερκαλιαιμίας. Όλα τα παραπάνω μεταφράζονται σε έναν σημαντικά υψηλό υπολειπόμενο κίνδυνο εξέλιξης της καρδιακής νόσου ή θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ παρά τη χορήγηση της συνιστώμενης σήμερα θεραπευτικής αγωγής. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα στοιχεία από μεγάλες κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι οι MRAs προσφέρουν εκτός από νεφροπροστασία και σημαντική καρδιοπροστασία στους ασθενείς με ΧΝΝ. Στοιχεία από προηγούμενες αναλύσεις υποομάδων από μελέτες ΚΑ^{64,65,67} και μελέτες με καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ^{68,69} δείχνουν σημαντικές καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις από τους στεροειδικούς MRAs. Προσφάτως, η φινερενόνη, ένας νέος μη στεροειδικός MRA, φάνηκε να μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς ΣΔΤ2 και ΧΝΝ^{25,26}, ενώ συνοδεύεται από ένα υψηλότερο προφίλ ασφάλειας. Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι οι MRAs είναι ικανοί, πέραν της νεφροπροστασίας, να μειώσουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΧΝΝ όταν χορηγούνται επιπρόσθετα στη συνιστώμενη σήμερα φαρμακευτική θεραπεία. Παράλληλα αξίζει να επισημανθεί ότι η πιθανή καρδιοπροστατευτική ευεργετική επίδραση αυτών δεν θα πρέπει να επισκιαζεται από τον φόβο της υπερκαλιαιμίας, δεδομένου ότι πλέον είναι διαθέσιμοι νεότεροι παράγοντες που δεσμεύουν το κάλιο και οι οποίοι είναι καλύτερα ανεκτοί από το γαστρεντερικό και εμφανίζουν προβλέψιμη δοσο-εξααρτώμενη δράση. Επομένως, μετά τις αναμενόμενες σχετικές εγκρίσεις από τους αρμόδιους φορείς, οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να προσαρμόσουν τις συστάσεις τους ώστε να συμπεριλαμβάνεται η χρήση της φινερενόνης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

SUMMARY

M.-E. Alexandrou, D.-R. Bakaloudi, P. Sarafidis

The cardioprotective properties of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 200-213.

Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD) are intimately linked, sharing common pathogenetic mechanisms and major risk factors, including age, hypertension and diabetes mellitus. More-

over, impaired renal function and kidney injury documented by presence of albuminuria are independently associated with cardiovascular events and mortality. While results from major clinical trials with renal outcome and subsequent meta-analyses have shown that angiotensin converting-enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) effectively retard progression of CKD, no significant impact on reduction of cardiovascular events or mortality has been documented. This results in a high residual risk for CVD progression in patients with CKD despite standard-of-care treatment. In contrast to the above, outcome trials clearly suggest the presence of cardioprotective benefits by use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), apart from nephroprotection, in this population. The aim of this review is to summarize existing evidence on the effects of MRAs on cardiovascular outcomes in patients with CKD, opening new horizons in cardiovascular protection of this heavily-burdened population.

Key-words: chronic kidney disease, cardioprotection, cardiovascular events, all-cause mortality, finerenone

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7; 298(17): 2038-47.
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-33.
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019; 96(5): 1048-50.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012 Jan 14; 379(9811): 165-80.
- US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019 Oct 31;
- Ruiz-Hurtado G, Sarafidis P, Fernández-Alfonso MS, Waeber B, Ruilope LM. Global cardiovascular protection in chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(10): 603-8.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 23; 351(13): 1296-305.
- 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.
- Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 2; 363(10): 918-29.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329(14): 977-86.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22; 353(25): 2643-53.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.
- Ku E, Sarnak MJ, Toto R, McCulloch CE, Lin F, Smorzewski M, et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(16): e012749.
- SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22): 2103-16.
- Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017 Sep; 28(9): 2812-23.
- Sarafidis P, Loutradis C, Ortiz A, Ruilope LM. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: MDRD and AASK now confirming SPRINT. *Clin Kidney J* 2020 Jun; 13(3): 287-90.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2018 Oct; 36(10): 1953-2041.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016 Aug; 18(8): 891-975.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001 Sep 20; 345(12): 861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 851-60.
- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6; 285(21): 2719-28.

22. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 Dec 6; 367(23): 2204-13.
23. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 Nov 14; 369(20): 1892-903.
24. Rossignol P, Frimat L, Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int* 2019 Apr; 95(4): 747-9.
25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020 03; 383(23): 2219-29.
26. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2020 Nov 16;
27. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney international* 2014 Mar; 85(3): 536-46.
28. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2012 Oct; 38(4): 291-7.
29. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* (London, England) 1997 Jun 28; 349(9069): 1857-63.
30. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002 Nov 20; 288(19): 2421-31.
31. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 6; 367(23): 2204-13.
32. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013 Nov 14; 369(20): 1892-903.
33. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008 Aug; 21(8): 922-9.
34. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5; (10): CD007751.
35. Zhao H-J, Li Y, Liu S-M, Sun X-G, Li M, Hao Y, et al. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016 Jul; 38(6): 849-56.
36. Lin Y-C, Lin J-W, Wu M-S, Chen K-C, Peng C-C, Kang Y-N. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(12): e0188975.
37. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2017 Apr; 35(4): 657-76.
38. Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006 Oct; 70(7): 1318-24.
39. Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K, et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1579-89.
40. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017 Jun 30; 18(1): 206.
41. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017 Jun; 13(6): 344-58.
42. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020 May; 97(5): 861-76.
43. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Pi a IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Jun; 95(6): 1304-17.
44. Ferro CJ, Sarafidis P, Ortiz A. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020 May 21; 382(21): e65.
45. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 Mar; 13(1): 217-9.
46. Bombard AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 Sep; 3(9): 486-92.
47. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Diabetic nephropathy: Endothelin antagonism for diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010 Aug; 6(8): 447-9.
48. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2019

- Jul; 23(7): 579-91.
49. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(14): 2205-15.
 50. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, et al. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis* 2018 Dec; 72(6): 873-84.
 51. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 Mar; 13(1): 217-9.
 52. Sarafidis PA, Bakris G. A reappraisal of renin-angiotensin system blockade on microalbuminuria development: do they offer anything unique? *J Hypertens* 2012 Jan; 30(1): 48-50.
 53. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004 Jul; 66(1): 1-9.
 54. Shrestha A, Che R-C, Zhang A-H. Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165: 325-46.
 55. Young MJ, Kanki M, Fuller PJ, Yang J. Identifying new cellular mechanisms of mineralocorticoid receptor activation in the heart. *J Hum Hypertens* 2020 Jul 30;
 56. 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.
 57. Stavropoulos K, Imprialos K, Papademetriou V, Faselis C, Tsioufis K, Dimitriadis K, et al. Primary Aldosteronism: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020; 16(1): 19-23.
 58. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, Julien J, Degoulet P, Plouin PF, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1988 Oct; 26: S14-7.
 59. Weinberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004 Oct; 6(5): 342-5.
 60. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar; 28(3): e10-8.
 61. Alexandrou M-E, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou 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.
 62. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2020 Oct 25;
 63. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Sep 1; 314(9): 884-94.
 64. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999 Sep 2; 341(10): 709-17.
 65. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
 66. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011 Jan 6; 364(1): 11-21.
 67. Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, et al. Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019 Mar; 21(3): 345-51.
 68. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 18; 63(6): 528-36.
 69. Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A. Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Feb; 18(2): 121-8.
 70. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V, Balaskas EV, Zebekakis PE. Mineralocorticoid Receptor Antagonism for Cardiovascular Protection in End-Stage Renal Disease: New Data But the Controversy Continues. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016 Mar; 18(3): 197-9.
 71. University Hospital, Brest. ALDosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST), Phase III b [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Oct [cited 2021 Feb 11]. Report No.: NCT01848639. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639>
 72. Population Health Research Institute. Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Oct [cited 2021 Feb 11]. Report No.: NCT03020303. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303>
 73. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 333-44.
 74. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 345-56.
 75. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Dec 6;
 76. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1234-41.
 77. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Mar; 9(2): 259-73.
 78. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evalu-

- ation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010 Aug; 56(2): 387-93.
79. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 Feb; 60(2): 310-5.
80. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008 Feb; 51(2): 199-211.
81. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000 Nov; 58(5): 2084-92.
82. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004 Aug 5; 351(6): 543-51.
83. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011 Apr; 32(7): 820-8.
84. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015 Jan 15; 372(3): 211-21.
85. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015 Jan 15; 372(3): 222-31.
86. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherap*. 2017 Apr; 37(4): 401-11.