

Tomasz Stompór¹, Marcin Adamczak², Ilona Kurnatowska³, Beata Naumnik⁴, Michał Nowicki⁵,
Leszek Tylicki⁶, Agata Winiarska¹, Magdalena Krajewska⁷

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁵Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Centralny Szpital Uniwersytecki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Farmakologiczna nefroprotekcja w niecukrzycowej przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w zakresie praktyki klinicznej

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stompór T, Adamczak M, Kurnatowska I et al. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease — Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. J Clin Med 2023, 12, 5184. <https://doi.org/10.3390/jcm12165184>.

Należy cytować wersję pierwotną

STRESZCZENIE

Na całym świecie przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) ma charakter epidemii. Kamieniem milowym w leczeniu CKD było wprowadzenie inhibitorów układu renina–angiotensyna (RAS, *renin–angiotensin system*) (tj. ACEi lub ARB) nie tylko w charakterze leków obniżających ciśnienie tętnicze, lecz także działających nefroprotekcją i posiadających potencjał redukcji białkomoczu. Przez dziesięciolecia leczenie to pozostawało jedyną udowodnioną strategią spowalniającą progresję przewlekłej choroby nerek. Sytuacja ta uległa zmianie kilka lat temu, przede wszystkim dzięki wprowadzeniu leków przeznaczonych do leczenia cukrzycy, które wykazały swoje działanie nefroprotekcją nie tylko w cukrzycowej chorobie nerek, ale także w CKD niezwiązanej z cukrzycą. Ponadto pojawiło się kilka leków precyzyjnie ukierunkowanych na mechanizmy patogenetyczne niektórych chorób nerek. Wykazano ponadto rolę kwasicy metabolicznej w progresji przewlekłej choroby nerek (a nie tylko jako następstwa CKD). W niniejszym artykule przeglądowym staramy się kompleksowo omówić wszystkie mające znaczenie terapie przyczyniające się do spowolnienia progresji niecukrzycowej choroby nerek, w tym leki obniżające ciśnienie tętnicze,

poprzez nefroprotekcję działanie ACEi/ARB i spironolaktonu niezależne od obniżenia ciśnienia krwi, a także rolę inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, leczenia kwasicy i strategię leczenia ukierunkowane na patomechanizm niektórych chorób. Pokróćce omawiamy także terapie mające spowalniać progresję CKD, dla których nie potwierdzono takiego działania. Jesteśmy przekonani, że opracowany przez nas szczegółowy przegląd zawierający praktyczne stanowisko dotyczące wielu aspektów leczenia pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek, wypełni istniejącą lukę w dostępnej literaturze. Wierzymy, że może on stanowić pomoc dla lekarzy opiekujących się pacjentami z CKD w swojej praktyce klinicznej. Proponujemy również strategię postępowania, którą należy wdrożyć u większości pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek, aby przeciwdziałać progresji choroby.

Forum Nefrol Edu 2023, vol 3, no 3, 65–103

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek; kontrola ciśnienia tętniczego; układ renina–angiotensyna; inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; antagoniści receptora dla angiotensyny II; inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; kwasica metaboliczna; choroba Fabry’ego; autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek

Adres do korespondencji:

Tomasz Stompór
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie
10–516 Olsztyn, Polska
e-mail: stompin@mp.pl
Otrzymano: 10 lipca 2023 r.
Recenzowano: 3 sierpnia 2023 r.
Przyjęto: 7 sierpnia 2023 r.
Opublikowano: 9 sierpnia 2023 r.

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*), definiowana jest jako obniżenie współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), zwiększone wydalenie albuminy z moczem bądź współwystępowanie tych nieprawidłowości. Choroba ta jest uznawana za narastający problem zdrowia publicznego [1, 2].

Według *National Kidney Foundation* (NKF) częstość jej występowania na całym świecie waha się w zakresie od 11 do 15%, przy czym u większości pacjentów występuje stadium 3. CKD [1]. Oprócz dużej częstości występowania CKD, odnotowuje się też znaczne obciążenie powikłaniami związanymi z CKD, obejmującymi choroby układu krążenia, zakażenia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Powikłania te są przyczyną hospitalizacji, zwiększonych kosztów opieki zdrowotnej i obniżenia jakości życia osób dotkniętych chorobą. Ponadto wszystkie stadia CKD wiążą się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego zgonu (głównie wtórnego do chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób naczyń mózgowych i zakażeń) [3]. W 2017 r. na całym świecie z powodu CKD zmarło 1,2 miliona osób [3].

Częstość występowania CKD różni się w zależności od regionu. Na przykład częstość występowania CKD w Stanach Zjednoczonych wynosi około 14%, w Azji szacuje się, że jest to od 8% do 16%, natomiast w Europie wynosi ona około 12% [3]. Problem ten dotyczy np. 13% populacji w wieku powyżej 16 lat w Wielkiej Brytanii i co dziesiątej osoby dorosłej w Szwecji. Obciążenia związane z przewlekłą chorobą nerek są wyjątkowo nasilone w niektórych krajach, np. w Indiach. Szacuje się, że u ponad 230 milionów ludzi w tym kraju występuje któreś ze stadiów choroby nerek [4]. Do innych krajów o wysokim wskaźniku występowania CKD należą: Pakistan, Bangladesz i Chiny [5, 6].

Szacuje się, że w Polsce w 2020 roku CKD występowała u 4,2 mln osób, spośród których 90% osób nie było świadomych jej obecności [7]. Każdego roku w Polsce co najmniej 6500 osób (około 170 na milion mieszkańców) traci czynność nerek, co powoduje konieczność stosowania leczenia nerkozastępczego, co z kolei w znaczącym stopniu obciąża system opieki zdrowotnej i generuje ogromne koszty. Szacuje się, że po dwóch latach pandemii zakażeń wirusem SARS-CoV-2 liczba ta wzrosła do około 4,7 mln pacjentów.

Tendencję do narastania częstości występowania CKD można obserwować w różnych krajach. Z analizy danych systemu Medicare w Stanach Zjednoczonych wynika, że częstość występowania rozpoznanej CKD we wszystkich jej stadiach z roku na rok stale rośnie. Tylko w 2017 roku wydatki na opiekę zdrowotną dla pacjentów z CKD i schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) przekroczyły 120 miliardów dolarów [8].

Globalizacja problemu CKD jest nierozdzielnie związana z epidemią innych chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego i nadciśnienie tętnicze [9]. Na całym świecie wiodącą przyczyną ESRD jest cukrzyca typu 2. Pomimo wyższego ryzyka śmiertelności i wystąpienia ESRD u osób z cukrzycą, ryzyko względne ich wystąpienia w zależności od wartości eGFR i UACR (współczynnik albumina/kreatynina w moczu) jest mniej więcej takie samo, niezależnie od obecności lub niewystępowania cukrzycy, co podkreśla znaczenie choroby nerek jako czynnika prognostycznego dla wystąpienia tych klinicznych punktów końcowych [10]. Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, są istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju i progresji CKD, a dowody wskazują, że nefroprotekcja jest kluczową strategią postępowania pozwalającą na spowolnienie progresji choroby i obniżenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie obniżające ciśnienie tętnicze i hamowanie osi renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowią uznane strategie spowalniania progresji CKD [1].

Ponadto, niedawno pojawiły się leki z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) jako obiecująca nowa opcja terapeutyczna. Leki te zmniejszają obciążenie nerek poprzez ograniczenie wchłaniania zwrotnego sodu, co prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi i albuminurii, które są powiązane z progresją CKD. Obecnie jest oczywiste, że połączenie inhibitorów osi RAA i SGLT2i wywiera działanie addytywne i synergistyczne w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z CKD. Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego i wyrównywanie kwasicy metabolicznej mają kluczowe znaczenie dla zachowania funkcji nerek.

Oprócz tych ogólnych strategii postępowania, w takich chorobach jak autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (AD-PKD, *autosomal-dominant polycystic kidney disease*) i choroba Fabry'ego, kluczowe zna-

czenie mają inne terapie nefroprotektoryjne specyficzne dla danego schorzenia/rozpoznania. Obecnie w codziennej praktyce nefrologicznej dostępne jest także leczenie modyfikujące przebieg choroby, tj. antagoniści receptora dla wazopresyny argininowej V2 lub enzymatyczna terapia zastępcza z zastosowaniem rekombinowanej alfa-galaktozydazy A.

W obliczu nowych terapii nefroprotektoryjnych, bezobjawowy przebieg wczesnych stadiów CKD wymaga wdrożenia systemowych działań ukierunkowanych na wykonywanie obowiązkowych badań profilaktycznych, zwłaszcza w grupach ryzyka. Korzyści z tego postępowania wykraczają poza leczenie, które może spowolnić lub nawet zatrzymać postęp CKD. Strategia ta może pomóc w ograniczeniu ryzyka sercowo-naczyniowego i kosztów opieki zdrowotnej.

Aby stawić czoła wyzwaniom związanym z leczeniem CKD, niezbędna jest aktualizacja i szerokie rozpowszechnianie opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia CKD. Wdrożenie tych zaleceń w praktyce klinicznej może pomóc w poprawie wyników leczenia pacjentów z CKD, redukcji obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego i spowolnieniu progresji CKD. Wychodząc naprzeciw tym celom, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne opracowało stanowisko dotyczące leczenia nefroprotektoryjnego u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek. Wytyczne mają na celu zapewnienie optymalnego stosowania leczenia nefroprotektoryjnego i podkreślenie znaczenia wczesnego wykrywania i leczenia CKD. Pomogą one lekarzom w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia i zapewnią pacjentom uzyskanie najlepszej opieki w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Chociaż dokładna definicja farmakologicznego leczenia nefroprotektoryjnego nie została powszechnie przyjęta, naszym zdaniem obejmuje ona interwencje farmakologiczne mające na celu zachowanie lub zwiększenie (w obecności rezerwy nerkowej) współczynnika filtracji kłębuszkowej oraz obniżenie innych wskaźników uszkodzenia czynności nerek (na przykład albuminurii/białkomoczu).

LECZENIE PRZECIWNADCIŚNINIOWE

Rekomendacja 2.1. Sugerujemy, aby w grupie osób dorosłych z CKD i wysokim ciśnieniem tętniczym stosować leczenie w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tę-

tniczego w pomiarze w gabinecie, takich jak w populacji ogólnej — co najmniej 130–139/70–79 mmHg (cel pierwszorzędowy) i być może niższych (120–129/70–79 mmHg) u większości pacjentów z CKD (zwłaszcza osób młodych i/lub pacjentów z białkomoczem) [opinia ekspertów].

Rekomendacja 2.2. U większości pacjentów z CKD z nadciśnieniem tętniczym leczenie przeciwnadciśnieniowe należy rozpoczynać bez zbędnej zwłoki, łącznie z zastosowaniem modyfikacji stylu życia [opinia ekspertów].

Rekomendacja 2.3. Sugerujemy stosowanie inhibitorów układu renina–angiotensyna (RASi) (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę [ACEi] lub antagoniści receptora angiotensyny II [ARB]) jako pierwszej linii leczenia przeciwnadciśnieniowego u osób z wysokim ciśnieniem tętniczym i CKD [opinia ekspertów] oraz zalecamy stosowanie leków z grupy ACEi lub ARB u osób z podwyższonym wydalaniem albuminy z moczem (A2 [2C] i A3 [1B]). Sugerujemy monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas terapii z zastosowaniem ACEi lub ARB [opinia ekspertów; patrz zalecenie 3.1].

Rekomendacja 2.4. U większości pacjentów z CKD i nadciśnieniem tętniczym należy stosować skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe. Sugerujemy dołączenie dihidropirydynowego antagonisty kanału wapniowego (CCB, *calcium channel blocker*) i/lub leku moczopędnego (1B). U pacjentów z wartością eGFR > 30 ml/min/1,73 m² należy zastosować leki moczopędne tiazydowe lub tiazydopodobne; u pacjentów z wartością eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² należy zastosować chlortalidon lub pętłowe leki moczopędne (1B). Sugerujemy monitorowanie stężenia sodu i potasu w surowicy u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe (obejmujące hydrochlorotiazyd), diuretyki tiazydopodobne (obejmujące indapamid i chlortalidon) oraz diuretyki pętłowe (obejmujące furosemid i torasemid) [opinia ekspertów].

Rekomendacja 2.5. Sugerujemy dołączenie steroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid antagonist*) — spironolaktonu u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i bez tendencji do hiperkaliemii (tj. stężenie potasu w surowicy ≤ 4,5 mmol/l). U pacjentów przyjmujących spironolakton należy monitorować stężenie potasu w surowicy (2D). U pacjentów z hiperkaliemią lub występowaniem innych przeciwwskazań do stosowania spironolakt-

nu, w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy dołączyć inne leki przeciwnadciśnieniowe: doksazosynę, antagonistę postsynaptycznych receptorów adrenergicznych α_1 ; klonidynę, ośrodkowego agonistę presynaptycznego receptora α_1 ; moksonidynę, agonistę receptora imidazolinowego I1 lub antagonistę receptora adrenergicznego β (u pacjentów bez współwystępowania wskazań do stosowania innych leków z tej grupy należy preferencyjnie stosować nebiwolol lub karwedilol) [opinia ekspertów].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 2.1

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta wraz z pogarszającą się funkcją nerek. W 2. stadium CKD u około jednej trzeciej pacjentów występuje nadciśnienie tętnicze, a gdy wartość eGFR wynosi poniżej 60 ml/min/1,73 m², częstość występowania nadciśnienia tętniczego przekracza > 80% i osiąga blisko 100% w zaawansowanej CKD (stadia 4. i 5. bez dializoterapii) [11].

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem warunkującym progresję CKD i istotnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych będących głównym powikłaniem obserwowanym w tej populacji pacjentów [12, 13]. Z tego względu u pacjentów z CKD leczenie nadciśnienia tętniczego jest podstawowym zadaniem mającym dwa główne cele: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym i ochronę przed progresją CKD. Kwestia docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD pozostaje otwarta w związku z brakiem przekonujących dowodów naukowych. Badaniem, które miało rozwiązać dylemat dotyczący docelowych wartości ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, było badanie kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją zatytułowane „Systolic Blood Pressure Intervention Trial” (SPRINT) [14].

W badaniu wykazano, że wśród dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale bez cukrzycy, obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego do docelowej wartości wynoszącej poniżej 120 mmHg w porównaniu ze standardowym celem poniżej 140 mmHg wiązało się ze znacznie niższą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [14]. W badaniu SPRINT, 9361 osób bez cukrzycy w wieku powyżej 50 lat z występowaniem co najmniej jednego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przydzielono na drodze randomizacji

do grupy intensywnego (skurczowe ciśnienie tętnicze < 120 mmHg) i standardowego (SBP < 140 mmHg) leczenia przeciwnadciśnieniowego. Badanie zakończono przedwcześnie ze względu na wystąpienie istotnych korzyści dotyczących chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, związanych z intensywnym obniżaniem ciśnienia tętniczego [15]. Badanie to miało jednak kilka ograniczeń, szczególnie w odniesieniu do populacji pacjentów z CKD. Analiza podgrupy chorych z CKD uczestniczących w tym badaniu wykazała wynoszącą 28% względną redukcję ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ale brak redukcji ryzyka (RR, *risk reduction*) wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego chorób układu sercowo-naczyniowego lub złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek (obniżenie wartości eGFR o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartościami początkowymi lub wystąpienie ESKD). Redukcja ryzyka (–18%) w zakresie pierwszorzędowego pierwotnego punktu końcowego dotyczącego chorób układu sercowo-naczyniowego w podgrupie pacjentów z CKD była mniej wyraźna, niż w populacji osób bez CKD (–30%). Ponadto w grupie kontrolnej intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego stwierdzono zwiększone ryzyko ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*). W grupie intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego obserwowano szybsze obniżanie się wartości eGFR w ciągu pierwszych sześciu miesięcy, które utrzymywało się po upływie sześciu miesięcy obserwacji [6]. U pacjentów z wartością eGFR < 45 ml/min/1,73 m² nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą standardowej terapii nadciśnienia tętniczego (współczynnik ryzyka (HR) = 0,92; 95-procentowy przedział ufności (CI): 0,62–1,38), natomiast obserwowano występowanie istotnego ryzyka AKI (HR 1,73; 95% CI: 1,12–2,66) [16].

Co więcej, należy zauważyć, że z udziału w badaniu SPRINT wykluczono osoby w wieku < 50 lat, osoby z cukrzycą lub białkomoczem ≥ 1 g/24h, autosomalną dominującą wielotorbielowością nerek, kłębuszkowymi zapaleniami nerek mogącymi wymagać immunosupresji oraz osoby z wartością eGFR < 20 ml/min/1,73 m². Średnia początkowa wartość eGFR w badaniu SPRINT wynosiła 48 ml/min/1,73 m², a do badania włączono jedynie niewielu pacjentów z CKD w stadium 4. Oznacza to, że z badania

wykluczono pacjentów z zaawansowaną CKD i jej najważniejszymi przyczynami. Ponadto należy zaznaczyć, że w badaniu SPRINT do pomiaru ciśnienia tętniczego zastosowano metody niezbyt powszechnie stosowane w codziennej praktyce klinicznej, tj. automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie bez obecności personelu medycznego (AOBPM, *automated office blood pressure measurement*). W skrócie, pomiar odbywa się u pacjentów przebywających w oddzielnym pomieszczeniu bez obecności innych osób, w tym personelu medycznego, przy użyciu zaprogramowanego ciśnieniomierza. Pomiar metodą AOBPM bez obecności personelu medycznego wymaga zaangażowania znacznych zasobów, w tym przeszkolonego personelu, dodatkowej przestrzeni w poradni, dodatkowego czasu personelu pielęgniarskiego i zapewnienia korzystania z zaprogramowanych urządzeń do pomiaru ciśnienia tętniczego. Wdrożenie omawianej metody pomiaru ciśnienia tętniczego do rutynowej praktyki klinicznej wymagałoby zatem wysiłku i naszym zdaniem nie byłoby powszechnie stosowane. Wyniki pomiarów metodą AOBPM są niższe niż standardowe pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie [17]. Dlatego też zastosowanie wyników badania SPRINT (docelowa wartość SBP < 120 mmHg w pomiarach metodą AOBPM) do pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie, które są najczęściej stosowane w przychodniach, zwiększałoby ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, upadków, złamań, AKI, udaru i zbyt szybkiego obniżenia wartości eGFR, głównie u osób ze zwężeniem tętnic nerkowych [18].

Ponadto przy wartościach SBP < 120 mmHg u pacjentów z CKD występuje ryzyko nadmiernego obniżenia rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*), zwłaszcza u starszych pacjentów, u których często występują niskie wartości DBP i wysokie ciśnienie tętna związane z zaawansowaną miażdżycą i sztywnością tętnic [19]. W wielu badaniach wykazano, że wartości DBP niższe od 70 mmHg wiążą się z wyższym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, nawrotów zdarzeń sercowo-naczyniowych i udaru (w porównaniu z wartościami DBP w zakresie od 71 do 89 mmHg) [20, 21]. Do chwili obecnej brakuje kluczowych badań klinicznych mających na celu sprawdzenie wpływu obniżenia ciśnienia tętniczego na progresję niewydolności nerek lub dane na ten temat są niewystarczające. Metaanaliza 11 badań klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją

porównujących niższe i wyższe docelowe wartości ciśnienia tętniczego wykazała, że intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z wartościami eGFR < 60 ml/min/1,73 m² z lub bez białkomoczu było związane z redukcją ryzyka wystąpienia niewydolności nerek (RR = 0,76; 95% CI: 0,64–0,89), ale nie u osób bez obecności białkomoczu (RR = 1,03; 95% CI: 0,83–1,25; wartość p dla heterogeniczności podgrup = 0,03) [22, 23]. W badaniu REIN-2 nie wykazano występowania korzyści z bardziej intensywnego obniżenia ciśnienia tętniczego (wyższe docelowe wartości DBP < 90 mmHg w porównaniu z niższymi docelowymi wartościami ciśnienia tętniczego < 130/80 mmHg) poprzez dołączenie felodypiny do początkowego leczenia ramiprylem u pacjentów z białkomoczem (średnia wartość eGFR 35 ml/min/1,73 m² i białkomoczu — około 3 g/24h) bez cukrzycy [24].

W niedawno opublikowanej metaanalizie autorzy zebrali dane na poziomie indywidualnym z siedmiu badań: „*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD), „*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*” (AASK), „*Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes Study*” (ACCORD), SPRINT, „*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial*” (SPS3), „*Effect of Strict Blood Pressure Control and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on the Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients*” (ESCAPE) oraz „*Ramipril Efficacy in Nephropathy-2*” (REIN-2). Wykazano, że w nieskorygowanych analizach intensywne (w porównaniu do standardowego leczenia) obniżanie ciśnienia tętniczego było związane z niższym ryzykiem wystąpienia punktów końcowych dotyczących nerek. Jednakże w analizie zgodnej z zamiarem leczenia *intention-to-treat* intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego wiązało się z o 20% niższym ryzykiem rozpoczęcia terapii nerkozastępczej u osób z CKD w stadium 4.–5., ale nie w stadium 3. CKD. Gdy analizę ograniczono do badań, które obejmowały wyłącznie dorosłych pacjentów (n = 5157), autorzy stwierdzili, że w analizie nieskorygowanej w przypadku osób, które osiągnęły wartości SBP < 120 mmHg lub SBP w zakresie 120–140 mmHg, ryzyko wystąpienia punktu końcowego dotyczącego nerek było niższe (odpowiednio: iloraz szans (OR) = 0,29; 95% CI: 0,23 do 0,37 i OR = 0,43; 95% CI: 0,33 do 0,57) w porównaniu z pacjentami z wartościami SBP ≥ 140 mmHg. W analizie skorygowanej dla oceny punktów końcowych dotyczących nerek wyniki miały nieznacznie

niższą moc, ale nadal były istotne statystycznie (OR = 0,43; 95% CI: 0,33 do 0,57 i OR = 0,58; 95% CI: 0,48 do 0,71). Nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy intensywnym obniżaniem ciśnienia tętniczego a nasileniem albuminurii w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących nerek [25]. Biorąc powyższe kwestie pod uwagę, dowody dotyczące wpływu obniżania ciśnienia tętniczego do określonych wartości docelowych na progresję niewydolności nerek pozostają niejednoznaczne. Dlatego sugerujemy stosowanie takich samych jak w populacji ogólnej docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD i wysokim ciśnieniem tętniczym.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 2.2

Zmiany stylu życia są powszechnie zalecanym początkowym etapem postępowania służącym kontroli ciśnienia tętniczego, nawet u pacjentów z CKD. W razie konieczności należy wdrożyć także interwencje dietetyczne. U pacjentów z CKD zazwyczaj występuje fenotyp „sodowrażliwego” nadciśnienia tętniczego, co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe i wiąże się z szybszą progresją CKD [26, 27]. W małym badaniu klinicznym z randomizacją stwierdzono obniżenie wartości SBP o dodatkowe 7% po zastosowaniu diety niskosodowej dołączonej do terapii z zastosowaniem leków z grupy ACEi u pacjentów z niecukrzycową CKD i nadciśnieniem tętniczym. Wartość ta była istotnie wyższa niż osiągnięta poprzez dołączenie leku z grupy ARB do terapii ACEi (obniżenie wartości SBP o dodatkowe 2%). Co więcej, w badaniu tym wykazano, że dołączenie diety niskosodowej do terapii lekami z grupy ACEi powoduje obniżenie białkomoczu [28]. W wielu badaniach i metaanalizach sugerowano, że ograniczenie podaży sodu w diecie opóźnia progresję choroby nerek [29, 30]. Powszechnie zaleca się także aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności, trwającą łącznie co najmniej 150 minut tygodniowo lub na poziomie zgodnym z tolerancją ze strony układu sercowo-naczyniowego i wydolnością fizyczną pacjenta, ponieważ u pacjentów z CKD stwierdzono występowanie wprost proporcjonalnej zależności pomiędzy zwiększeniem aktywności fizycznej a redukcją ryzyka zgonu [31]. Wszystkim pacjentom z CKD należy zalecić zaprzestanie palenia, kontrolę masy ciała i ograniczenie spożycia alkoholu [31]. Jednak również dane dotyczące ryzyka lub korzyści związanych z zastosowaniem tych interwencji w zakresie punktów końcowych

dotyczących wartości ciśnienia tętniczego i klinicznych, szczególnie w populacjach pacjentów z CKD, są niewystarczające i nie pozwalają na sformułowanie ścisłych zaleceń. Ponieważ same interwencje nefarmakologiczne nie są wystarczające do osiągnięcia kontroli ciśnienia tętniczego, a w tej populacji pacjentów z CKD powszechnie występuje oporne nadciśnienie tętnicze [32], u większości pacjentów z CKD należy bez zbędnej zwłoki zastosować leki przeciwnadciśnieniowe.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 2.3

Preferowanymi lekami stosowanymi w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD są leki z grupy inhibitorów układu RAS. Leki z grupy ACEi skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze. Wykazano, że średnie obniżenie wartości SBP i DBP u osób z niecukrzycową CKD otrzymujących leki z grupy ACEi wynosiło odpowiednio 4,9 i 1,2 mmHg [33]. W badaniu „*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Kidney Protection*” (AIPRI), w którym porównywano benazepryl z placebo u pacjentów z CKD, w większości bez cukrzycy, w grupie pacjentów przyjmujących benazepryl obniżenie wartości DPB wynosiło od 3,5 do 5,0 mmHg. Natomiast u pacjentów otrzymujących placebo wartości te wzrosły o 0,2–1,5 mmHg.

Analogicznie średnie wartości SBP obniżyły się o 4,5–8,0 mmHg w grupie stosowania benazeprylu i wzrosły o 1,0–3,7 mmHg w grupie placebo [34].

Również w metaanalizie 24 badań obejmujących zarówno pacjentów z cukrzycową i niecukrzycową CKD i nadciśnieniem tętniczym wykazano, że monoterapia z zastosowaniem leków z grupy ARB przez > 1 rok wiązała się z istotnym obniżeniem wartości SBP (średnia różnica (MD): –14,84 mmHg; 95% CI: –17,82 do –11,85; $p < 0,01$), DBP (MD: –10,27 mmHg; 95% CI: –12,26 do –8,27; $p < 0,01$) i białkomoczu (MD: –0,90 g/l; 95% CI: –1,22 do –0,59; $p < 0,01$) bez obecności niekorzystnego wpływu na wartość eGFR [35].

Należy zaznaczyć, że stosowanie leków z grupy RASi u pacjentów z CKD i nadciśnieniem tętniczym opiera się głównie na ich skuteczności w redukcji białkomoczu lub hamowaniu progresji choroby nerek i/lub ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, które to efekty uważa się za przynajmniej częściowo niezależne od działania obniżającego wartości ciśnienia tętniczego.

W badaniu „*Heart Outcomes Prevention Evaluation*” (HOPE), jednym z badań dotyczą-

cych stosowania leków z grupy RASi, w którym uczestniczyli pacjenci z CKD, w zaplanowanej wcześniej analizie w podgrupach pacjentów z CKD i prawidłowym lub umiarkowanie zwiększonym wydalaniem albumin z moczem (klirens kreatyniny < 65 ml/min w ocenie z zastosowaniem równania Cockcrofta-Gaulta; średni okres obserwacji 4,5 roku) wykazano, że w porównaniu z placebo leki z grupy ACEi obniżają ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 20% (HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,96), zawału mięśnia sercowego o 26% (HR: 0,74; 95% CI: 0,61–0,91), a udaru o 31% (HR: 0,69; 95% CI: 0,49–0,90) [36].

W kilku innych analizach przeprowadzonych w podgrupach pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wśród osób stosujących ACEi w porównaniu z placebo wykazano redukcję ryzyka wystąpienia punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [37–39].

Xie X. i wsp. w metaanalizie 119 badań klinicznych z grupą kontrolną (n = 64 768) wykazali, że zarówno leki z grupy ACEi, jak i ARB stosowane u pacjentów z CKD obniżają ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów z CKD stosowanie leków z grupy ACEi wiązało się również z obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i prawdopodobnie działało bardziej korzystnie niż leki z grupy ARB w odniesieniu do zapobiegania wystąpieniu niewydolności nerek, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Leki z grupy ACEi mogą stanowić leczenie pierwszego wyboru w tej grupie pacjentów [40]. Jednakże w badaniu „*Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses*” (ROAD), w którym bezpośrednio porównywano benazepryl (ACEi) z losartanem (ARB) w grupie 360 pacjentów z CKD bez cukrzycy i średnim białkomoczem w zakresie od 1,4 do 2,0 g/24h, pomiędzy dwoma grupami leków nie wykazało różnic w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, punktów końcowych dotyczących nerek lub powikłań dotyczących układu sercowo-naczyniowego [41]. Rolę leków z grupy RASi w uzyskiwaniu efektu nefroprotektynego u pacjentów z CKD omówiono w komentarzach do rekomendacji 3.1 i 3.2. Należy pamiętać, że hamowanie układu RAS w CKD może u niektórych pacjentów powodować hiperkaliemię lub pogorszenie czynności nerek (zwłaszcza u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub odwodnieniem). Z tego wzglę-

du podczas leczenia z zastosowaniem leków z grupy ACEi lub ARB obowiązkowe jest monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy (choć nie można zalecić dokładnej częstotliwości wykonywania takich badań).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 2.4

Jak udokumentowano w wielu badaniach, większość pacjentów z CKD wymaga więcej niż jednego leku w celu uzyskania kontroli wartości ciśnienia tętniczego [42–44]. Z tego względu powszechnie akceptowaną strategią leczenia jest dołączenie dihydropirydynowego antagonisty kanału wapniowego (CCB), leku moczopędnego lub obu tych leków do terapii z zastosowaniem leków z grupy ACEi/ARB [45]. Leki z grupy CCB są silnymi lekami rozszerzającymi naczynia, które skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CKD. Jednak ich zdolność do wywierania działania nefroprotektynego była od dawna kwestionowana [44]. W badaniu AASK (uczestnicy: pacjenci z nadciśnieniową chorobą nerek i wartościami eGFR 20–65 ml/min/1,73 m²) metoprolol i amlodypina nie różniły się istotnie od ramiprylu pod względem częstości występowania nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednakże w porównaniu z ramiprylem ich stosowanie związane było z gorszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących nerek [44]. W wielu badaniach wielokrotnie wykazano, że leki z grupy CCB są mniej skuteczne niż RASi w opóźnianiu progresji choroby nerek, pomimo porównywalnego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [44, 46]. W badaniu „*Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*” (ACCOMPLISH), w którym tylko u pewnego odsetka pacjentów występowała CKD (ze średnią wartością eGFR 45 ml/min/1,73 m²), porównano korzyści wynikające ze stosowania skojarzonego leczenia lekami z grupy ACEi i amlodypiną w porównaniu z ACEi z hydrochlorotiazylem (HCTZ) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wysokiego ryzyka. Stwierdzono występowanie niższego ryzyka progresji CKD i zredukowanej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych dla stosowania skojarzonej terapii lekami z grupy ACEi z amlodypiną (w porównaniu z ACEi + HCTZ) [47, 48]. Niedawno opublikowana metaanaliza 16 badań klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją, w których uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i CKD leczeni z zastosowaniem różnych schematów terapii obni-

zającej ciśnienie tętnicze, wykazała najbardziej zaznaczone obniżenie wartości SBP i DBP podczas stosowania schematu podwójnego leczenia skojarzonego ARB + CCB w porównaniu z monoterapią lekami z grupy ACEi (standardyzowana różnica średnich (standardized mean difference, SMD): 17,60 dla SBP i 9,40 dla DBP), skojarzeniem ACEi + CCB (SMD: 12,90 dla SBP i 9,90 dla DBP) oraz monoterapią z zastosowaniem ARB (SMD: 13,20 dla SBP i 5,00 dla DBP) [49].

W związku z tym połączenie leków z grupy CCB z inhibitorami układu RAS stanowi korzystną opcję terapii skojarzonej pierwszej linii w leczeniu nadciśnienia tętniczego w CKD. Chociaż podwójna skojarzona terapia lekami z grupy RASi i CCB stanowi opcję terapeutyczną pierwszego wyboru, szansa na skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną CKD, bez zastosowania leków moczopędnych, jest niewielka. Również ze względu na częste występowanie przewodnienia i „sodowrażliwego” nadciśnienia tętniczego, często konieczne jest stosowanie leków moczopędnych.

Patofizjologia nadciśnienia tętniczego w niewydolności nerek obejmuje zwiększenie objętości zewnątrzkomórkowej przestrzeni płynowej związane z obniżoną zdolnością nerek do wydalania sodu [50]. Z tego powodu leki moczopędne są szeroko stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD, a zwłaszcza z przewlekłą niewydolnością nerek. W tym przypadku diuretyki pętłowe są lekami z wyboru, ponieważ mogą zwiększać frakcyjne wydalanie sodu o 20% i są skuteczne niezależnie od stopnia obniżenia wartości eGFR [51]. Stosowanie diuretyków pętlowych zaleca się w sytuacji obniżenia wartości eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m², a ich dawki wymagają stopniowego zwiększania wraz z postępem niewydolności nerek. Ogólna koncepcja mówiąca, że leki moczopędne tiazydowe i tiazydopodobne są nieskuteczne w zaawansowanej CKD, została podważona, ponieważ w wielu małych badaniach wykazano, że diuretyki tiazydowe mogą obniżyć ciśnienie tętnicze nawet w zaawansowanej CKD [52, 53]. W jednym z tych badań porównano furosemid (60 mg) i hydrochlorotiazyd (25 mg). Początkowo oba leki moczopędne podawano w monoterapii przez trzy miesiące. Następnie oba leki moczopędne stosowano łącznie przez kolejne trzy miesiące u 23 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i CKD w stadium 4. lub 5. HCTZ był równie skuteczny jak furosemid w obniżaniu

wartości ciśnienia tętniczego, a połączenie tiazydowego leku moczopędnego z diuretykiem pętlowym miało działanie synergistyczne [54]. W niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Agarwal i wsp. oceniano skuteczność chlortalidonu u pacjentów z CKD w stadium 4. z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W porównaniu z placebo terapia chlortalidonem poprawiała kontrolę ciśnienia tętniczego (w 24-godzinny pomiarze ambulatoryjnym obserwowano obniżenie wartości SBP –10,5 mmHg i DBP –3,9 mmHg w grupie stosowania chlortalidonu) po 12 tygodniach terapii i spowodowała obniżenie białkomoczu [54]. Należy podkreślić, że w grupie stosowania chlortalidonu obniżenie wartości eGFR w ciągu 12 tygodni było bardziej zaznaczone niż w grupie placebo. Mimo to, dwa tygodnie po zakończeniu stosowania tego schematu leczenia wartość eGFR była podobna w obu grupach. Podobnie jak w przypadku diuretyków pętlowych, aby uzyskać efekt terapeutyczny u pacjentów z CKD, konieczne jest stosowanie wyższych dawek tiazydowych leków moczopędnych, ponieważ w nabłonku kanalików nerkowych działają one od strony ich światła. Przy zmniejszonej masie kanalików w przebiegu CKD do światła kanalików nerkowych wydzielana jest mniejsza ilość leków [55].

Analiza przekrojowa wykazała, że u około jednego na pięciu pacjentów otrzymujących tiazydowy lub tiazydopodobny lek moczopędny występowały zaburzenia elektrolitowe objawiające się hiponatremią lub hipokaliemią. Ponadto wykazano, że omdlenia i upadki występowały istotnie częściej u pacjentów przyjmujących leki moczopędne tiazydowe niż u pacjentów nieleczonych tymi lekami [56].

Należy pamiętać, że hipokaliemia może powodować ciężkie i zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca. Z kolei osoby z genetycznie uwarunkowanym wyjściowym obniżeniem aktywności transportera prostaglandyn (kodowanego przez gen *SLCO2A1*) znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia hiponatremii indukowanej tiazydowymi lekami moczopędnymi [57]. Dlatego też pacjenci, u których stosowano takie leczenie, wymagali regularnej laboratoryjnej kontroli stężeń sodu i potasu w surowicy.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 2.5

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że lek z grupy MRA — spironolakton obniża ciśnienie krwi i redukuje białkomocz. Ponadto, jeśli jest on dołączony do terapii lekami z grupy RASi, może opóźniać progresję przewle-

klej choroby nerek u pacjentów z cukrzycową i niecukrzycową CKD [58, 59]. W jednym badaniu spironolakton dołączony do leku z grupy ACEi lub ARB w terapii przewlekłej choroby nerek powodował obniżenie wartości SBP o 6 mmHg i białkomoczu o 40% [59]. Williams i wsp. wykazali skuteczność spironolaktonu jako czwartego leku dołączonego po wcześniej stosowanych lekach z grupy RASi, CCB i leków moczopędnych [60]. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie wskazano na niejasny wpływ antagonistów aldosteronu dołączonych do leków z grupy ACEi lub ARB (bądź obu) na ryzyko wystąpienia zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z białkomoczem [59]. Antagoniści aldosteronu obniżają białkomocz i wartości SBP u osób dorosłych z łagodną do umiarkowanej CKD, ale mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkalemii i AKI (szczególnie w sytuacji dołączenia do leków z grupy ACEi i/lub ARB) oraz ginekomastii [59].

Z drugiej strony spironolakton może zapobiegać występowaniu hipokalemii indukowanej lekami moczopędnymi i jest zalecany w leczeniu niewydolności serca. Mimo to u pacjentów z CKD konieczne jest ścisłe monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Hiperkalemia stanowi krytyczne ograniczenie szerokiego stosowania antagonistów aldosteronu u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalemii nie należy leczenia tego rozpoczynać u pacjentów z wartością $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i stężeniem potasu w surowicy $> 4,5 \text{ mmol/l}$ [61].

Alternatywnymi lekami dla spironolaktonu są eplerenon i finerenon. Ze względu na mniejsze właściwości obniżania ciśnienia tętniczego eplerenon nie jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Co więcej, właściwości eplerenonu dotyczące redukcji białkomoczu w porównaniu ze spironolaktonem (szczególnie u pacjentów z niecukrzycową CKD) pozostają słabiej udokumentowane [59]. Można go stosować poza wskazaniami rejestracyjnymi w celu obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z nietolerancją spironolaktonu (głównie u mężczyzn z ginekomastią). Finerenon, nowy wybiórczy niesteroidowy lek z grupy MRA, obniża ryzyko wystąpienia pogorszenia czynności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z CKD związaną z cukrzycą typu 2

i jest obecnie oceniany u pacjentów z niecukrzycową CKD [62, 63].

Stosowanie β -adrenolityków w przewlekłej chorobie nerek, choć nie jako leczenia pierwszej linii, jest dobrze uzasadnione, biorąc pod uwagę obserwowane w przebiegu CKD istotne zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego, co zwiększa ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i progresji choroby nerek [64]. Leki z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych β są zalecane głównie w leczeniu niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca, kardiomiopatii przerostowej lub choroby niedokrwiennej serca, chorób współistniejących często występujących u pacjentów z CKD [65]. Brakuje rozstrzygających badań, które pozwoliłyby na jednoznaczne zalecanie leków z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych β w przewlekłej chorobie nerek, ale ich stosowanie jest powszechne, głównie ze względu na wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Należy pamiętać, że bradykardia jest dobrze opisanym działaniem niepożądanym tej grupy leków, a także częstym problemem wśród pacjentów z CKD. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych β do wartości GFR, a szczególnie przydatne będą prawdopodobnie leki metabolizowane w wątrobie oraz te o dodatkowych właściwościach rozszerzających naczynia (takie jak karwedilol i nebiwolol) [66].

Leki z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych alfa (alfa-blokery, takie jak doksazosyna) są często stosowane w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego u pacjentów z CKD. Ich profil farmakokinetyczny jest niezależny od czynności nerek i są one neutralne metabolicznie [67]. W niektórych badaniach wykazano ich skuteczność w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek [68, 69]. Stosowanie leków z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych alfa wiąże się jednak z występowaniem niedociśnienia ortostatycznego, co należy uwzględnić przede wszystkim u starszych pacjentów z CKD. Leki działające ośrodkowo, takie jak klonidyna czy metylodopa, są stosunkowo bezpieczne u pacjentów z CKD [70]. Można je stosować u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym lub gdy inne leki obniżające ciśnienie tętnicze są przeciwwskazane. U pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek klonidyna

była równie skuteczna w obniżaniu wartości ciśnienia tętniczego jak spironolakton [71].

HAMOWANIE OSI RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

Rekomendacja 3.1. Zalecamy stosowanie farmakologicznego hamowania układu RAS (jeśli nie występują przeciwwskazania) u pacjentów z niecukrzycową CKD (G1–G4, A3) (1B). Leki z grupy ACEi należy uznać za preferowaną opcję terapeutyczną (1B), a leki z grupy ARB mogą być stosowane w przypadku nietolerancji ACEi (2C). Dawki ACEi lub ARB należy ostrożnie zwiększać monitorując tolerancję leczenia, i w razie potrzeby, odpowiednio redukować wraz z obniżaniem się wartości eGFR.

Rekomendacja 3.1.1. W celu leczenia nefroprotektynego zalecamy stosowanie następujących leków z grupy ACEi: benazepryl, ramipryl, lizynopryl (1B); jednak możliwe jest stosowanie innych ACEi (2D).

Rekomendacja 3.1.2. Zalecamy stosowanie leków z grupy ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych dawkach (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego) (2C).

Rekomendacja 3.1.3. Sugerujemy, aby stosowaniu leków z grupy ACEi lub ARB w celu nefroprotekcji towarzyszyło ograniczenie spożycia soli (2C).

Rekomendacja 3.1.4. Sugerujemy monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy w ciągu 7–14 dni od rozpoczęcia lub zwiększenia dawki ACEi lub ARB [opinia ekspertów].

Rekomendacja 3.1.5. Sugerujemy kontynuację leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB, jeżeli po rozpoczęciu stosowania tych leków lub zwiększeniu ich dawek stężenie kreatyniny w surowicy wzrośnie o mniej niż 30% w stosunku do wartości początkowej. W przypadku wzrostu powyżej 30% sugerujemy odstawienie leków z grupy ACEi lub ARB i przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej [opinia ekspertów].

Rekomendacja 3.1.6. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii (5,0–5,5 mmol/l) po rozpoczęciu stosowania leków z grupy ACEi lub ARB lub zwiększeniu ich dawek sugerujemy zastosowanie metod obniżających stężenie potasu w surowicy (preparaty redukujące wchłanianie potasu w przewodzie pokarmowym, leki moczopędne tiazydowe lub pętłowe, leczenie kwasicy metabolicznej). W przypadku wystąpienia hiperkaliemii (> 5,5 mmol/l) po

rozpoczęciu leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB lub zwiększeniu ich dawek sugerujemy odstawienie tych leków, dalsze monitorowanie stężenia potasu w surowicy i ewentualne wznowienie leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB w niższej dawce w skojarzeniu z zastosowaniem środków obniżających stężenie potasu w surowicy [opinia ekspertów].

Rekomendacja 3.2. Sugerujemy stosowanie farmakologicznego hamowania układu RAS (leki z grupy ACEi lub ARB) (jeśli nie występują przeciwwskazania) u pacjentów z niecukrzycową CKD (G1–G4, A2) (2C) i CKD (G1–G4, A1) (2D).

Rekomendacja 3.3. Nie zalecamy przerywania leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB w zaawansowanej CKD (G4–G5) w celu zwiększenia współczynnika filtracji kłębuszkowej lub spowolnienia jego redukcji (1B).

Rekomendacja 3.3.1. Należy rozważyć zmianę dawkowania lub odstawienie leków z grupy ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia [opinia ekspertów].

Rekomendacja 3.4. Nie zalecamy stosowania skojarzonej terapii lekami z grupy ACEi i ARB (1A).

Rekomendacja 3.5. Sugerujemy stosowanie skojarzonej terapii lekami z grupy ACEi lub ARB i MRA — spironolaktonem (jeśli nie występują przeciwwskazania, tj. głównie u pacjentów z tendencją do hiperkaliemii — stężenie potasu w surowicy > 4,5 mmol/l) u pacjentów z niecukrzycową CKD (A2–A3) i utrzymującą się albuminurią pomimo stosowania leków z grupy ACEi lub ARB.

Leczenie takie należy prowadzić często monitorując stężenie potasu w surowicy (2D).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.1

Zalecenie to jest silne i oparte na wielu badaniach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, które wykazały występowanie istotnych korzyści u pacjentów z CKD. Zespół badaczy włoskich *Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefologia* (GISEN) przeprowadził badanie dotyczące skuteczności ramiprylu zatytułowane „*Ramipril Efficacy In Nephropathy*” (REIN), w którym porównano ramipryl z placebo w celu oceny wpływu leków w z grupy ACEi na progresję CKD niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego. W grupie 166 pacjentów ze średnią wartością GFR wynoszącą 40,2 ml/min/1,73 m² i białkomoczem wynoszącym 3 g/24h (grupa 2. REIN) lecze-

nie przerwano przedwcześnie ze względu na skuteczność ramiprylu (5 mg na dobę) w spowalnianiu obniżenia wartości GFR. Redukcja wartości GFR było znacząco niższe w grupie stosowania ramiprylu (0,53 ml/min/miesiąc) niż w grupie placebo (0,88 ml/min/miesiąc; $p = 0,03$). Złożony punkt końcowy obejmujący podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienie ESKD wystąpił u 18 w porównaniu z 40 uczestnikami badania (ramipryl w porównaniu z placebo, $p = 0,02$) [72]. W grupie 1. REIN badania obejmującej 186 pacjentów ze średnią wartością GFR wynoszącą 49,5 ml/min/1,73 m² i białkomoczem od > 1 do < 3 g/24h, nie stwierdzono różnicy tempa obniżania się wartości GFR. Jednak również w tej grupie częstość występowania ESKD była niższa w grupie ramiprylu (9 przypadków/99 pacjentów) niż w grupie placebo (18 przypadków/87 pacjentów) [24].

W badaniu „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Kidney Protection” (AIPRI) porównywano lek z grupy ACEi — benazepryl z placebo u pacjentów z łagodną do umiarkowanej CKD (średnia wartość GFR — 37,1 ml/min/1,73 m²), w większości bez współwystępowania cukrzycy, w celu oceny wpływu leczenia na progresję CKD (pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienie ESKD). W badaniu wzięło udział 583 pacjentów z 49 ośrodków we Włoszech, Francji i Niemczech. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej benazepryl (10 mg na dobę) lub placebo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, a docelowe wartości DBP wynosiły poniżej 90 mmHg. Benazepryl przyczynił się do obniżenia częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego o 53% (RR: 0,47; 95% CI: 0,27–0,70). Po zastosowaniu korekty statystycznej względem zmian wartości DBP, redukcja ryzyka wynikająca z zastosowania benazeprylu wyniosła 38%. Najlepszy stopień zachowania funkcji nerek stwierdzono u pacjentów z przewlekłymi kłębuszkowymi chorobami nerek i białkomoczem przekraczającym 1,0 g/24h [34]. W innej analizie 224 pacjentów z zaawansowaną niecukrzycową CKD (początkowy zakres stężeń kreatyniny w surowicy: 3,1–5,0 mg/dl i średni białkomocz 1,6 g/24h) Hou i wsp. oceniali wpływ benazeprylu (20 mg na dobę) w porównaniu z placebo dołączonych do standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego na złożony punkt końcowy dotyczący nerek obejmujący podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, ESKD

lub zgon. W trakcie obserwacji kontrolnej wynoszącego średnio 3,4 roku ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było o 43% niższe w grupie stosowania benazeprylu niż w grupie placebo. Dodatkowe korzyści ze stosowania terapii lekami z grupy ACEi obejmowały 52% zmniejszenie białkomoczu o 52% i o 23% wolniejsze tempo obniżania się wartości GFR [73].

W badaniu AASK 1094 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pochodzenia afroamerykańskiego z CKD (średnia początkowa wartość eGFR: 45,6 ml/min/1,73 m²; średnie wydalanie białka z moczem 0,6 g/24h) przydzielono losowo do początkowej terapii przeciwnadciśnieniowej z zastosowaniem metoprololu (50–200 mg na dobę; $n = 441$), ramiprylem (2,5–10 mg na dobę; $n = 446$) lub amlodypiną (5–10 mg na dobę; $n = 217$) w schemacie badania czynnikowego 3×2 .

W porównaniu z grupami otrzymującymi metoprolol i amlodypinę, w grupie ramiprylu stwierdzono redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (obniżenie wartości eGFR o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych, wystąpienie ESKD lub zgonu) odpowiednio o 22% (95% CI: 1–38%; $p = 0,04$) i 38% (95% CI: 14–56%; $p = 0,004$) [44].

Jak dotąd nie wykazano, że w porównaniu z placebo, leki z grupy ARB obniżają ryzyko wystąpienia ESKD u pacjentów z niecukrzycową CKD. Pomimo różnic w mechanizmie działania, badania eksperymentalne i kliniczne wykazują podobną poprawę warunków hemodynamicznych w kłębuszkach nerkowych po podaniu leków z grupy ACEi i ARB. Obie klasy leków mają podobny wpływ na główne czynniki warunkujące progresję CKD, czyli ciśnienie tętnicze i białkomocz. W badaniu „Renoprotection of Optimal Anti-proteinuric Doses” (ROAD) bezpośrednio porównano lek z grupy ACEi — benazepryl i lek z grupy ARB — losartan w grupie 360 pacjentów z CKD bez współwystępowania cukrzycy i ze średnim białkomoczem wynoszącym 1,4–2,0 g/24h. Pomiędzy obiema klasami leków blokujących układ RAS nie stwierdzono różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących nerek [41]. Co więcej, w przeglądzie systematycznym i bayesowskiej metaanalizie sieciowej obejmującej 119 badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną ($n = 64\,768$) stwierdzono, że leki z grupy ACEi i ARB obniżały ryzyko wystąpienia niewydolności nerek odpowiednio o 39% i 30% [iloraz szans (OR): 0,61 (95% CI: 0,47–0,79) i 0,70 (95% CI: 0,52–0,89)] w po-

równaniu z placebo oraz o 35% i 25% [OR: odpowiednio 0,65 (95% CI: 0,51–0,80) i 0,75 (95% CI: 0,54–0,97)], w porównaniu z innymi rodzajami aktywnego leczenia w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono pod tym względem istotnych różnic pomiędzy lekami z grupy ACEi i ARB [40]. W wielu badaniach wykazano również, że leczenie z zastosowaniem leków z grupy ARB obniża albuminurię lub białkomocz w stopniu porównywalnym do ACEi i że efekt ten jest niezależny od obniżenia ciśnienia tętniczego [74].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.1.1

Zalecamy stosowanie leków z grupy ACEi, których potencjał nefroprotekcyjny został potwierdzony w badaniach klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją, tj. benazeprylu, ramiprylu i lizynoprylu [34, 72, 75]. Przyjmujemy jednak, że ten efekt ochronny nie wynika ze specyficznego działania tych konkretnych leków; podobny mechanizm działania można przypisać całej klasie leków z grupy ACEi. Z tego względu uprawnione jest również stosowanie innych leków z grupy ACEi niż zalecone powyżej.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.1.2

Jesteśmy przekonani, że dawki leków z grupy ACEi i ARB należy zwiększać do maksymalnych tolerowanych dawek zatwierdzonych przez organy regulacyjne/odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego, przede wszystkim z tego względu, że w korzyści dotyczące nerek uzyskano w badaniach klinicznych, w których stosowano wysokie dawki tych leków [44, 73]. Korzyści ze stosowania leków hamujących układ RAS w niskich dawkach są mniej oczywiste [74]. Istnieją dowody na to, że hamowanie układu RAS jest zjawiskiem zależnym od dawki. Zwiększenie hamowania układu RAS poprzez eskalację dawki leku z grupy ACEi lub ARB pozwala na bardziej znaczącą redukcję białkomoczu i złagodzenie uszkodzenia cewek nerkowych [76]. Dlatego też, biorąc pod uwagę prognostyczny wpływ redukcji białkomoczu na wyniki dotyczące nerek, powszechnie zaleca się zwiększanie dawki ACEi lub ARB w celu uzyskania maksymalnego efektu redukującego białkomocz niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Zostało to potwierdzone w badaniu ROAD, które przeprowadzono w celu ustalenia czy zwiększanie dawki leku z grupy ACEi, benazeprylu lub ARB, losartanu do optymalnych dawek redukujących białkomocz wiąże się z bezpieczną poprawą w zakresie punktów

końcowych dotyczących nerek u pacjentów z CKD. Do czterech grup leczenia przydzielono trzystu sześćdziesięciu pacjentów z niecukrzycową CKD ze stężeniem kreatyniny w surowicy od 1,5 do 5,0 mg/dl i utrzymującym się jawnym białkomoczem wynoszącym $> 1,0$ g/24h. Pacjenci otrzymywali standardową dawkę benazeprylu (10 mg/dobę), indywidualnie zwiększaną dawkę benazeprylu (mediana dawki 20 mg/dobę; zakres od 10 do 40 mg), standardową dawkę losartanu (50 mg/dobę) lub indywidualnie zwiększaną dawkę losartanu (mediana dawki 100 mg/dobę; zakres od 50 do 200 mg). W porównaniu ze standardowymi dawkami, stosowanie optymalnych dawek benazeprylu i losartanu osiągnięte poprzez stopniowe zwiększanie dawek leków wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 51% i 53% (odpowiednio: $p = 0,028$ i $0,022$) bez dodatkowego ryzyka działań niepożądanych [73].

Przypuszczano również, że bardziej intensywne hamowanie układu RAS z zastosowaniem monoterapii lekiem z grupy ACEi lub ARB w bardzo wysokich dawkach (dawka 2–4-krotnie wyższa od dawki maksymalnej stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego) może jeszcze bardziej ograniczyć białkomocz i odwrócić szkodliwe procesy w obrębie nerek [77–79]. Niektóre eksploracyjne badania kliniczne przeprowadzone w małych populacjach pacjentów potwierdzają te hipotezy. Badanie „*Supra Maximal Atacand Renal Trial*” (SMART) miało na celu ocenę wpływu bardzo wysokich dawek kandesartanu w porównaniu z najwyższą zatwierdzoną przeciwnadciśnieniową dawką kandesartanu w Kanadzie (16 mg/dobę w momencie rozpoczęcia badania) u 269 pacjentów z mieszaną CKD (eGFR > 30 ml/min) i utrzymującym się białkomoczem o wartości ≥ 1 g/24 godz. Średnia różnica procentowej zmiany białkomoczu u pacjentów otrzymujących kandesartan w dawce 128 mg/dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kandesartan w dawce 16 mg/dobę wyniosła 33,05% (95% CI: –45,70 do –17,44; $p < 0,0001$). Stopień obniżenia ciśnienia tętniczego nie różnił się w poszczególnych grupach leczenia [80]. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją mającym na celu ocenę długoterminowego działania nefroprotekcyjnego „standardowych” (80 mg na dobę) w porównaniu z „wysokimi” (160 mg na dobę) dawek leku z grupy ARB, telmisartanu, w potwierdzonej biopsyjnie niecukrzycowej przewlekłej chorobie nerek, stwierdzono wy-

stępowanie poprawy skuteczności działania telmisartanu stosowanego w wysokiej dawce w redukcji białkomoczu i spowalnianiu progresji do ESKD [81]. Jednakże, dopóki taka strategia leczenia nie zostanie oceniona w dużych badaniach klinicznych z długoterminową obserwacją, nie należy stosować dawek przekraczających dawki maksymalne zatwierdzone przez organy regulacyjne. Warto zauważyć, że badania dotyczące zwiększenia dawek leków z grupy ACEi lub ARB lub ich skojarzonego stosowania zostały zaprojektowane, gdy hamowanie układu RAA pozostawało podstawową strategią spowalniania progresji CKD. Strategie te prawdopodobnie zostaną porzucone wraz z pojawieniem się nowych leków, takich jak inhibitory SGLT2.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.1.3

Nadciśnienie tętnicze występuje często u pacjentów z CKD i jest uważane między innymi za konsekwencję „sodowrażliwości” [82]. Jak wspomniano w tym dokumencie, ograniczenie podaży sodu w diecie przyczynia się do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego. Takie podejście może zmniejszyć potrzebę dołączania leków przeciwnadciśnieniowych i/lub zwiększania ich dawek [29]. Brak danych z odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją pozwalających ocenić wpływ diety niskosodowej na klinicznie istotne punkty końcowe dotyczące nerek u pacjentów z CKD. Wyniki badań eksploracyjnych i obserwacyjnych wskazują jednak, że może to być prawdą. W badaniu „Chronic Renal Insufficiency Cohort” (CRIC), dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym z udziałem 3757 pacjentów z CKD, obserwowanych przez prawie siedem lat, wysokie wydalenie sodu przekraczające 4476 mg/24h było związane z wyższym ryzykiem progresji CKD w porównaniu z grupą z niskim wydaleniem sodu (poniżej 2686 mg/24h). Zależność ta była niezależna od innych istotnych zmiennych modyfikujących tempo progresji CKD, w tym stosowania leków hamujących układ RAS i innych leków przeciwnadciśnieniowych [83]. Obserwacje te są zgodne z wynikami metaanalizy, która wykazała, że inhibitory układu RAS wywierają zwiększone działanie redukujące białkomocz u pacjentów przyjmujących dietę niskosodową. W zbiorczej analizie 11 badań z udziałem 516 uczestników i okresami obserwacji wynoszącymi od 1 do 6 tygodni średnia redukcja spożycia sodu do mniej niż 92 mmol/d (5,4 g soli) wiązała się z 41,9% (95% CI: od

–56,4 do –27,4%) obniżeniem wydalenia albuminy z moczem u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki hamujące układ RAS [84]. Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją, w których wykazano nefroprotektoryjne działanie inhibitorów układu RAS, pacjentom zalecono stosowanie diety niskosodowej [24, 34, 72]. Synergistyczne działanie niskiego spożycia sodu i hamowania układu RAS może wynikać ze zwiększonej aktywności enzymu konwertującego angiotensynę i zwiększonej gęstości receptorów dla angiotensyny II typu 1 w tkance nerek wywołanych wysokim spożyciem soli, które przeciwdziałają efektom działania leków hamujących układ RAS na warunki hemodynamiczne w kłębuszku nerkowym i białkomocz [85].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.1.4–3.1.6

Leki z grupy ACEi i ARB są silnymi środkami obniżającymi ciśnienie tętnicze, które przeciwdziałają zwężającemu naczyń działaniu angiotensyny II. Bardziej szczegółowo: powodują one większe rozszerzenie tętniczek odprowadzających niż doprowadzających w kłębuszkach nerkowych, co prowadzi do obniżenia ciśnienia śródkłębuszkowego, przejściowego obniżenia filtracji kłębuszkowej i możliwego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii [86]. Ponadto leki blokujące układ RAS hamują działanie aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia tendencji do występowania hiperkaliemii [87]. Może to być potencjalnie niebezpieczne, szczególnie u pacjentów ze znacznie obniżonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej, u osób z miażdżycą, u osób starszych oraz u pacjentów przyjmujących inne leki lub suplementy diety mogące podwyższać stężenie potasu w surowicy.

Z tego powodu uwzględniliśmy sugestie dotyczące monitorowania i postępowania w odniesieniu do tych potencjalnych zagrożeń. Nasze zalecenia są jedynie opinią ekspertów z uwagi na fakt, że nie istnieją żadne badania z grupą kontrolną dotyczące tego zagadnienia. Są one zgodne ze stanowiskiem zawartym w najnowszych zaleceniach organizacji *Kidney Disease — Improving Global Outcomes* (KDIGO) dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i postępowania w hiperkaliemii [88, 89]. Warto również wspomnieć, że leki z grupy ACEi i ARB można stosować u pacjentów z pojedynczą nerką, ewentualnie przy zachowaniu bardziej rygorystycznych środków bezpieczeństwa. Wszystkie pozostałe zalecenia

dotyczące postępowania nefroprotektynego zawarte w niniejszym dokumencie odnoszą się do pacjentów z pojedynczą nerką.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.2

Brak danych z odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych z grupą kontrolną i randomizacją oceniających wpływ hamowania układu RAS na punkty końcowe dotyczące nerek u pacjentów z niecukrzycową CKD z albuminurią prawidłową do łagodnej (kategoria A1) i umiarkowanej (kategoria A2). Uzasadnienie stosowania tych leków u pacjentów z CKD i kategorią A2 wynika głównie z wtórnej analizy wyników badania „*Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease*” (TRANSCEND). Było to duże badanie z udziałem osób dorosłych nietolerujących stosowania leków z grupy ACEi z miażdżycową chorobą naczyni, ale bez znacznie podwyższonej albuminurii. Analizy eksploracyjne w podgrupach wykazały, że lek z grupy ARB, telmisartan, wykazywał tendencję do redukcji w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego dializoterapię lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z umiarkowanym stopniem albuminurii (CKD A2) lub szacowaną wartością GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² [90]. Co więcej, Cinotti i Zucchelli przeprowadzili ocenę wpływu stosowania leku z grupy ACEi, lizynoprylu, (10 mg) na progresję choroby nerek (GFR mierzono z zastosowaniem klirensu inuliny) w grupie 131 pacjentów z niecukrzycową CKD i początkowym klirensem kreatyniny pomiędzy 20 a 50 ml/min w okresie 22,5-miesięcznej obserwacji kontrolnej w prospektywnym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z randomizacją z udziałem 16 włoskich ośrodków nefrologicznych. Średni dobowy białkomocz na początku badania wynosił 506 mg i obejmował pacjentów z CKD kategorii A2 i A3; w tym badaniu częstość progresji do rozpoczęcia dializoterapii lub ESKD uległa ograniczeniu o 66% podczas stosowania lizynoprylu (HR: 0,34; 95% CI: 0,01–7,92) w porównaniu ze stosowaniem leczenia przeciwnadciśnieniowego bez zastosowania leku z grupy ACEi [75]. U pacjentów z CKD i prawidłową lub nieznacznie podwyższoną albuminurią (CKD A1) ryzyko progresji CKD jest stosunkowo niskie. Ochronne działanie leków hamujących układ RAS u tych pacjentów można ekstrapolować na podstawie doświadczeń dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycową CKD. W zbiorczej analizie szesnastu badań kli-

nicznych (7603 pacjentów z normoalbuminurią i cukrzycą) leki z grupy ACEi znacząco ograniczały wystąpienie albuminurii w porównaniu z placebo (sześć badań, 3840 pacjentów; RR: 0,60; 95% CI: 0,43 do 0,84) i z antagonistami kanału wapniowego (cztery badania, 1210 pacjentów; RR: 0,58; 95% CI: 0,40 do 0,84) [91].

Biorąc pod uwagę badania obserwacyjne i eksperymentalne wykazujące niezwiązane z wpływem na parametry hemodynamiczne korzystne działanie leków z grupy ACEi i ARB, takie jak ograniczanie miejscowego stanu zapalnego i włóknienia, uzasadnione jest oczekiwanie, że hamowanie układu RAS może być skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z niecukrzycową CKD z normoalbuminurią [92, 93]. Chociaż działania ochronne dotyczące układu sercowo-naczyniowego wykraczają poza zakres niniejszych zaleceń, warto wspomnieć, że leczenie z zastosowaniem leku z grupy ACEi, ramiprylu, obniżało ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z niecukrzycową CKD i albuminurią w stopniu prawidłowym do umiarkowanego (A1–A2), co wykazano w badaniu HOPE [36].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.3

Wyniki małego badania obserwacyjnego, w którym wykazano poprawę wartości GFR po zaprzestaniu stosowania leków z grupy inhibitorów układu RAS, doprowadziły do wysunięcia hipotezy, że kontynuowanie stosowania tych leków u pacjentów z zaawansowaną CKD może przyspieszyć konieczność wdrożenia leczenia nerkozastępczego [94]. W niedawno przeprowadzonych w Szwecji i USA dużych badaniach w warunkach codziennej praktyki klinicznej uzyskano sprzeczne wyniki, wskazujące, że zakończenie stosowania leków z grupy ACEi lub ARB może zwiększyć ryzyko wystąpienia zgonu i dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych przy jednoczesnym braku wymiernych korzyści dotyczących nerek [95, 96]. Badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby z randomizacją STOP-ACEi zaprojektowano w celu ustalenia czy zakończenie stosowania leku z grupy ACEi lub ARB może spowolnić postęp CKD u pacjentów w stadium 4.–5. CKD. Czterystu jedenastu pacjentów z przewlekłą cukrzycową i niecukrzycową CKD przydzielono losowo do grupy zaprzestania lub kontynuacji stosowania leków hamujących układ RAS. Po trzech latach średnia najmniejszych wartości eGFR wyniosła 12,6 ± 0,7 ml/min/1,73 m² w grupie zakończenia leczenia oraz 13,3 ± 0,6 ml/

/min/1,73 m² w grupie kontynuacji leczenia (różnica: -0,7; 95% CI: od -2,5 do -1,0; p = 0,42). Wystąpienie ESKD lub rozpoczęcie terapii nerkozastępczej miało miejsce u 128 pacjentów (62%) w grupie zakończenia leczenia i u 115 pacjentów (56%) w grupie kontynuacji leczenia [97]. Pomimo pewnych ewidentnych ograniczeń (badanie przeprowadzone metodą otwartej próby, brak informacji o dawkowaniu) badanie STOP-ACEi wykazało, że zakończenie leczenia lekami z grupy inhibitorów układu RAS u pacjentów z zaawansowaną CKD nie poprawia czynności nerek (choć nie obserwowano występowania niepożądanego wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe). Decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu stosowania inhibitorów układu RAS należy podejmować w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, stopnia kontroli ciśnienia tętniczego i tolerancji leczenia.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.4

Od lat prowadzono badania oceniające działanie nefroprotektoryjne leczenia skojarzonego z zastosowaniem leków z grupy ACEi i ARB. W kilku badaniach oceniano stosowanie podwójnej blokady układu RAS u pacjentów z niecukrzycową lub mieszaną CKD i stwierdzono silniejsze działanie redukujące białkomocz terapii skojarzonej ACEi i ARB w porównaniu z monoterapią z zastosowaniem jednej z tych grup leków [98, 99]. Mimo to, główne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją nie tylko wykazały, że terapia podwójna nie poprawia wyników dotyczących nerek, ale także wskazały, że takie leczenie skojarzone może wiązać się z ryzykiem występowania poważnych powikłań, takich jak niskie ciśnienie tętnicze, ostre uszkodzenie nerek i wysokie stężenie potasu w surowicy. W badaniu „*Ongoing Telmisartan Alone and Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*” (ONTARGET) 25 620 uczestników przydzielono losowo do grupy otrzymującej lek z grupy ACEi ramipryl w dawce 10 mg na dobę (n = 8576), lek z grupy ARB telmisartan w dawce 80 mg na dobę (n = 8542) lub leczenie skojarzone obydwoma lekami (n = 8502; mediana czasu obserwacji wyniosła 56 miesięcy; w badaniu oceniano czynność nerek i białkomocz. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący nerek obejmował dializoterapię, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy i zgon. Liczba zdarzeń składających się na złożony pierwszorzędowy punkt końcowy była podobna w grupie przyjmującej telmisartan [n = 1147 (13,4%)

i ramipryl [1150 (13,5%); HR: 1,00; 95% CI: 0,92–1,09], ale była wyższa w grupie leczenia skojarzonego [1233 (14,5%); HR: 1,09; 1,01–1,18; p = 0,037]. Drugorzędowy punkt końcowy dotyczący nerek obejmujący dializoterapię lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpił z podobną częstością w grupie stosowania telmisartanu [189 (2,21%)] i ramiprylu [174 (2,03%); HR: 1,09; 0,89–1,34], ale częściej w grupie terapii skojarzonej [212 (2,49%); HR: 1,24; 1,01–1,51; p = 0,038].

Wartość szacunkowego GFR uległa najmniejszemu obniżeniu w grupie stosowania ramiprylu w porównaniu z grupą telmisartanu [-2,82 (SD: 17,2) ml/min/1,73 m² w porównaniu z -4,12 (17,4); p < 0,0001] lub grupą leczenia skojarzonego [-6,11 (17,9) ml/min/1,73 m²; p < 0,0001]. Zwiększenie wydalania albuminy z moczem było mniej zaznaczone w grupie stosowania telmisartanu (p = 0,004) lub terapii skojarzonej (p = 0,001) niż w grupie stosowania ramiprylu. Choć terapia skojarzona powodowała obniżenie białkomoczu w większym stopniu niż monoterapia, przyczyniała się jednak do pogorszenia w zakresie innych punktów końcowych dotyczących nerek i zwiększała częstość występowania działań niepożądanych [100]. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko poważnych powikłań potwierdzone przez wyniki badania ONTARGET, nie należy stosować podwójnej blokady układu RAS z zastosowaniem leków z grupy ACEi i ARB [88].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 3.5

Jak wspomniano w niniejszym dokumencie, leki z grupy steroidowych antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) obniżają ciśnienie tętnicze u pacjentów z CKD i opornym nadciśnieniem tętniczym [60]. Wiadomo również, że aktywacja receptorów mineralokortykoidowych sprzyja uszkodzeniu nerek: zapaleniu, włóknieniu i progresji CKD [101]. Dlatego też, niezależnie od działania obniżającego ciśnienie tętnicze, leki z grupy MRA mogą być atrakcyjnym uzupełnieniem terapii nefroprotektoryjnej. W kilku badaniach wykazano u pacjentów z niecukrzycową CKD korzystny wpływ na wydalanie albumin z moczem dołączenia leku z grupy MRA spironolaktonu do terapii z zastosowaniem ACEi lub ARB [102, 103]. Jednakże potencjalnie korzystny wpływ na punkty końcowe dotyczące nerek był zakłócany przez zwiększone ryzyko występowania hiperkaliemii, czynnika ograniczającego zastosowanie steroidowych antagonistów receptora

mineralokortykoidowego u pacjentów z CKD [58]. Z tego powodu nie przyjęło się powszechne stosowanie tego rodzaju leczenia i dotychczas nie został udowodniony korzystny wpływ spironolaktonu na punkty końcowe dotyczące nerek w obserwacji długoterminowej. Podobnie, jak w przypadku wspomnianego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, do alternatywnych opcji terapeutycznych dla spironolaktonu należy eplerenon i finerenon. W porównaniu ze spironolaktonem właściwości redukcji białkomoczu przez eplerenon były w mniejszym stopniu udokumentowane i dotychczas uzyskał on rejestrację jedynie w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca [104]. W odpowiedzi na obawy związane z występowaniem hiperkaliemii opracowano kilka nowych selektywnych niesteroidowych leków z grupy MRA, w tym finerenon. Niedawno, we wcześniej określonej, zbiorczej analizie danych na poziomie indywidualnym pochodzących z dwóch badań klinicznych z randomizacją: „*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*” (FIDELIO-DKD) oraz „*Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*” (FIGARO-DKD) w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią wykazano redukcję ryzyka wystąpienia niewydolności nerek przy zastosowaniu finerenonu dołączonego do standardowej terapii lekami blokującymi układ RAS [105].

Chociaż badania FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD dotyczyły wyłącznie osób chorych na cukrzycę, uważamy, że aktywacja receptora mineralokortykoidowego i związany z nią stan zapalny i włóknienie mają znaczenie także w patogenezie niecukrzycowej choroby nerek, a blokowanie receptora mineralokortykoidowego może być skuteczną opcją terapeutyczną u tych pacjentów [101]. Z tego względu autorzy sugerują stosowanie leku z grupy steroidowych MRA, spironolaktonu, u pacjentów z niecukrzycową CKD z utrzymującą się albuminurią pomimo stosowania leków z grupy ACEi lub ARB i bez tendencji do występowania hiperkaliemii (tj. stężenie potasu w surowicy $\leq 4,5$ mmol/l). Niedawno rozpoczęte duże badanie kliniczne: „*A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-Diabetic Chronic Kidney Disease*” (FIND-CKD) ma na celu ocenę dołączenia finerenonu (obecnie zatwierdzonego do stosowania u pacjentów z cukrzycą) do terapii lekami z grupy ACEi lub ARB u pacjentów z niecukrzycową CKD [101].

INHIBITORY KOTRANSPORTERA SODOWO-GLUKOZOWEGO TYPU 2

Rekomendacja 4.1. Zalecamy stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z niecukrzycową CKD i wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w celu zapobiegania lub spowalniania progresji CKD (1A). Zalecamy stosowanie leków z grupy SGLT2i o udowodnionej skuteczności w leczeniu niecukrzycowej CKD (dapagliflozyna, empagliflozyna) (1A).

Rekomendacja 4.2. Nie należy rozpoczynać stosowania leków z grupy SGLT2i u pacjentów z wartością eGFR < 25 ml/min/1,73 m² (dla dapagliflozyny) lub < 20 ml/min/1,73 m² (dla empagliflozyny) (1A).

Ze względu na korzyści dotyczące nerek i układu sercowo-naczyniowego stosowanie obydwu leków można kontynuować u pacjentów z wartością eGFR poniżej odpowiednich progów do czasu rozpoczęcia dializoterapii lub wykonania przeszczepienia nerki, jeśli są tolerowane (2B).

Rekomendacja 4.3. Skuteczność leków z grupy SGLT2i może się różnić w zależności od etiologii CKD [opinia ekspertów]. W przypadku niektórych etiologii CKD bezpieczeństwo i skuteczność terapii lekami z grupy SGLT2i i pozostają nieznane (1A).

Rekomendacja 4.4. Jeśli to tylko możliwe, zalecamy dołączenie leku z grupy SGLT2i do terapii ACEi lub ARB jako lekami nefroprotekcijnymi pierwszej linii, zwłaszcza u pacjentów ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem (1A). W przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji leków z grupy ACEi/ARB stosowanie tych leków nie jest warunkiem dla rozpoczęcia terapii lekami z grupy SGLT2i (2B).

Rekomendacja 4.5. Nie ma jednoznacznych dowodów uzasadniających zalecenie wykonywania dodatkowych pomiarów stężenia kreatyniny w surowicy, wartości eGFR oraz stężenia sodu i potasu w surowicy po rozpoczęciu stosowania leków z grupy SGLT2i; monitorowanie tych parametrów powinno odbywać się według standardowych wytycznych [opinia ekspertów].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 4.1

W dwóch kluczowych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność leków z grupy SGLT2i u pacjentów z niecukrzycową CKD. Do badania „*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*” (DAPA-CKD) włączono 4304 pacjentów,

spośród których u 32,5% nie występowała cukrzyca. Średnia wartość eGFR u pacjentów w tym badaniu wynosiła 43,1 ml/min/1,73 m², a tylko u 11% wartość eGFR wynosiła $\geq$ 60 ml/min/1,73 m².

U 75% pacjentów występowała przewlekła choroba nerek w stadium 3., a u pozostałych 14% — w stadium 4. Mediana wartości UACR (965 i 934 mg/g) oraz odsetek pacjentów z UACR > 1000 mg/g (48,7% i 47,9% odpowiednio w grupie stosowania dapagliflozyny i placebo) wskazywały na występowanie wysokiego ryzyka progresji CKD.

Badacze prowadzący badanie DAPA-CKD dokładnie ocenili etiologię CKD: u 16% pacjentów przewlekłą chorobę nerek przypisywano występowaniu nefropatii niedokrwiennej/nadciśnieniowej, u 6,3% pacjentów występowała nefropatia IgA (IgAN), a u kolejnych 2,7% — ogniskowe/segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS). Wszystkie przypadki kłębuszkowych chorób nerek potwierdzono na podstawie wyników biopsji nerki. Co ciekawe, chociaż u ponad 67% pacjentów biorących udział w badaniu występowała cukrzyca typu 2 (T2D), tylko 58,3% przypadków CKD przypisywano cukrzycowej chorobie nerek (DKD) (ustalając u stosunkowo wysokiej liczby pacjentów z T2D inne rozpoznanie choroby nerek) [106, 107]. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w tym badaniu zdefiniowano jako pierwsze wystąpienie następujących zdarzeń: trwałe obniżenie wartości eGFR o $\geq$ 50%, ESKD (rozpoczęcie dializoterapii, wykonanie przeszczepienia nerki lub trwałe obniżenie wartości eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Główny drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zdarzenia dotyczące nerek uwzględnione w pierwszorzędowym złożonym punkcie końcowym (tj. bez zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Wystąpienie hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych analizowano jako złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego. Oceniano również wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego uległo redukcji o 39% w grupie leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. W analizie złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek redukcja ta wzrosła do 44%. Częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn

sercowo-naczyniowych uległa obniżeniu o 29%, a ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny — o 31%. Badanie DAPA-CKD osiągnęło sukces porównywalny z tym, jakie opisano w badaniu CREDENCE wyłącznie dla pacjentów z DKD, przy czym dodatkowo zredukowana została tu śmiertelność niezależnie od przyczyny (która nie wystąpiła w badaniu z kanagliflozyną) [108].

Dapagliflozyna była równie skuteczna u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy włączonych do badania w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, punktu końcowego dotyczącego nerek, złożonego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Wszystkie wymienione korzyści były zazwyczaj bardziej zaznaczone u pacjentów bez cukrzycy. Należy podkreślić, że korzyści ze stosowania dapagliflozyny były niezależne od wieku, płci, rasy/regionu geograficznego, początkowej wartości eGFR (< 45 w porównaniu z $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), wartości UACR ($\leq$ 1000 w porównaniu z > 1000 mg/g) lub ciśnienia tętniczego [106, 107]. Jednak osobna analiza przeprowadzona w odniesieniu do pacjentów z CKD w stadium 4. nie wykazała korzyści ze stosowania dapagliflozyny w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych [109].

Drugim kluczowym badaniem klinicznym, które wykazało skuteczność leków z grupy SGLT2i u pacjentów z niecukrzycową CKD było badanie „*Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin*” (EMPA-KIDNEY). Do badania włączono 6609 pacjentów, spośród których u 3040 (poniżej 50%) występowała cukrzyca (a tylko u 2057, czyli 31% całej grupy badanej, występowała DKD). W tym badaniu przyczyny CKD zostały jeszcze lepiej udokumentowane niż w badaniu DAPA-CKD, ponieważ aż u 1862 pacjentów wykonano wcześniej biopsję nerki (IgAN stanowiła najczęstsze rozpoznanie — 817 pacjentów, czyli 12% wszystkich ocenianych preparatów, kolejną przyczyną było FSGS, nefropatia błoniasta, choroba zmian minimalnych i inne kłębuszkowe choroby nerek). U 22% ocenianych pacjentów występowanie CKD przypisywano chorobie nadciśnieniowej lub chorobie naczyniowo-nerkowej. Definicja pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego różniła się jedynie w niektórych szczegółach od definicji określonej w badaniu DAPA-CKD. Obejmował on również pierwsze wystąpienie progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Progresję choroby ne-

rek natomiast zdefiniowano jako wystąpienie ESKD (rozpoczęcie dializoterapii lub wykonanie przeszczepienia nerki), utrzymujące się obniżenie wartości eGFR do mniej niż 10 ml/min/1,73 m² (DAPA-CKD: do mniej niż 15 ml/min/1,73 m²), utrzymujące się obniżenie wartości eGFR o $\geq 40\%$ (DAPA-CKD: o $\geq 50\%$) lub zgon z przyczyn nerkowych. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Wystąpienie progresji CKD analizowano również oddzielnie (tj. pierwszorzędowy złożony punkt końcowy bez zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Średnia początkowa wartość eGFR wynosząca $37,5 \pm 14,8$ ml/min/1,73 m² w badaniu EMPA-KIDNEY był najniższą wartością spośród wszystkich przeprowadzonych do tej pory dużych badań dotyczących leków z grupy SGLT2. Mediana wartości UACR wyniosła 412 mg/g, a zakres międzykwartylowy — pomiędzy 94 a 1190 mg/g. Warto podkreślić, że u 34,2% pacjentów przydzielonych na drodze randomizacji do grupy stosowania empagliflozyny i u 34,8% przyjmujących placebo wartość eGFR wynosiła < 30 ml/min/1,73 m² — w liczbach bezwzględnych pozwoliło to na utworzenie reprezentatywnej grupy odpowiednio 1131 i 1151 pacjentów z CKD w stadium 4. Podsumowując, badanie EMPA-CKD jest największym i najbardziej reprezentatywnym badaniem klinicznym obejmującym pacjentów z rozpoznaną CKD z cukrzycą i bez cukrzycy [dla porównania, w badaniu „*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Participants With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*” (SCORED), do którego włączono wyłącznie pacjentów z cukrzycową CKD, randomizacji poddano 10 584 pacjentów, a do innego kluczowego badania klinicznego dotyczącego CKD: „*Study of Heart and Renal Protection*” (SHARP), włączono 9270 pacjentów] [110–112].

Występowanie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu EMPA-KIDNEY uległo redukcji o 28% w grupie stosowania empagliflozyny w porównaniu z placebo (HR: 0,72; 95% CI: 0,64–0,82, $p < 0,001$). W grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę osiągnięto również istotną redukcję ryzyka w zakresie następujących punktów końcowych: hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, progresja choroby nerek oraz wy-

stąpienie ESKD lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W przeciwieństwie do badania DAPA-CKD, w badaniu EMPA-KIDNEY nie stwierdzono redukcji występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Redukcji tej nie obserwowano również w odniesieniu do hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podobnie jak w przypadku badania DAPA-CKD, wpływ empagliflozyny był niezależny od obecności/niewystępowania cukrzycy, chociaż w wartościach liczbowych wpływ leku na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy był bardziej zaznaczony u pacjentów z cukrzycą (HR: 0,64; 95% CI: 0,54–0,77) niż u osób bez T2D (HR: 0,82; 95% CI: 0,68–0,99). Redukcja ryzyka była niezależna od początkowej wartości eGFR oraz podobne korzyści występowały u pacjentów w podgrupach z wartością eGFR < 30 , ≥ 30 do < 45 i ≥ 45 ml/min/1,73 m². Nie dotyczyło to jednak podziału na grupy względem początkowej wartości UACR: korzyści z zastosowania empagliflozyny odnotowano jedynie u pacjentów z wartością UACR > 300 mg/g (tradycyjnie określaną jako „makroalbuminuria” lub „jawny białkomocz”), ale nie w grupach dwóch pozostałych zakresów wartości UACR (< 30 , ≥ 30 do ≤ 300 mg/g).

Obydwa omawiane kluczowe badania kliniczne, do których włączono pacjentów z niecukrzycową CKD otrzymujących empagliflozynę lub dapagliflozynę, zostały uwzględnione w metaanalizie opublikowanej niedawno, której współautorami było kilku autorów badania EMPA-KIDNEY (obejmowała ona także inne kluczowe badania oceniające wyniki dotyczące układu sercowo-naczyniowego przeprowadzone z udziałem pacjentów z wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego i/lub u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną/zachowaną frakcją wyrzutową) [113]. Warto pamiętać, że cztery badania przeprowadzone z udziałem pacjentów z niewydolnością serca [„*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*” (DAPA-HF), „*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure*” (DELIVER), „*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*” (EMPEROR-Reduced) oraz „*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*” (EMPEROR-Preserved)] również obejmowały znaczną liczbę

pacjentów bez cukrzycy (50–55%), a średnia wartość eGFR w tych badaniach mieściła się w zakresie od 61 do 66 ml/min/1,73 m² (tj. tuż powyżej progu definiującego 3. stadium CKD, przy znacznym odsetku pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²).

Z tego względu, chociaż badania te nie były celowo ukierunkowane na pacjentów z CKD, ich wyniki reprezentowały zarówno grupę osób z niewydolnością serca, jak i z niewydolnością serca współwystępującą z CKD [114–118].

Chociaż analiza występowania progresji choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy (tj. pacjentów bez cukrzycy uczestniczących w badaniach DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY) wykazała istotną redukcję wynoszącą 31% (RR: 0,69; 95% CI: 0,58–0,69), należy przyznać, że działanie nefroprotektoryjne osiągnięto jedynie w dwóch ostatnich badaniach i badaniu EMPEROR-Reduced (wpływ nie występował w innych badaniach dotyczących niewydolności serca).

Chociaż działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza zakres niniejszych zaleceń, warto wspomnieć, że metaanaliza badań DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY nie wykazała występowania korzyści z zastosowania leków z grupy SGLT2i w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jednakże w badaniu DAPA-CKD wykazano istotne zmniejszenie ryzyka w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki te były zasadniczo takie same w grupie pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy, z tendencją do większych korzyści u pacjentów bez występowania cukrzycy [119]. W chwili obecnej badanie DAPA-CKD pozostaje jedynym badaniem dotyczącym CKD, które wykazało korzyści w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów przyjmujących lek z grupy SGLT2i [119].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 4.2

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności inhibitorów SGLT2 stosowanych u osób bez cukrzycy z niskimi wartościami eGFR pochodzą z czterech badań dotyczących

niewydolności serca (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, DELIVER) i dwóch badań dotyczących CKD (DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY). Jak omówiono w poprzednim punkcie niniejszego dokumentu, badania DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY wykazały skuteczność w nefroprotektoryjnym działaniu odpowiednio dla dapagliflozyny i empagliflozyny. Jeśli chodzi o badania dotyczące niewydolności serca, w grupie pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową w porównaniu z placebo empagliflozyna miała działanie nefroprotektoryjne i zmniejszała tempo redukcji wartości eGFR. Pozostałe trzy badania przyniosły neutralne wyniki w tym zakresie (ryzyko wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych dotyczących nerek było zasadniczo takie samo u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do grupy otrzymującej empagliflozynę lub dapagliflozynę).

W badaniach dotyczących niewydolności serca jako kryterium wykluczenia z badania określono następujące wartości eGFR: eGFR < 20 ml/min/1,73 m² w badaniach EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved, eGFR < 30 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF oraz eGFR < 25 ml/min/1,73 m² w badaniu DELIVER [114–116, 118]. Ponieważ w badaniach dotyczących niewydolności serca nie stwierdzono interakcji pomiędzy korzyściami dla układu sercowo-naczyniowego a wartością eGFR, można stwierdzić, że skuteczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego jest niezależna od początkowych wartości eGFR. W rzeczywistości, w grupie pacjentów z niższymi początkowymi wartościami eGFR można było obserwować tendencję ku występowaniu większych korzyści [114–118, 120]. Ponieważ dostępne dane sugerują, że pacjenci bez cukrzycy odnoszą korzyści z leczenia dapagliflozyną lub empagliflozyną niezależnie od początkowych wartości eGFR, i że oba leki są co najmniej neutralne (jeśli nie korzystne) pod względem zachowania funkcji nerek, w naszej opinii stosowanie ich może być rozpoczynane w celu zapewnienia korzystnego działania w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego do momentu osiągnięcia wartości eGFR wynoszących 20 ml/min/1,73 m² dla empagliflozyny i 25 ml/min/1,73 m² dla dapagliflozyny. Obydwa progi wartości eGFR ustalono raczej ze względu na brak dowodów (określenie kryteriów włączenia/wykluczenia), a nie na podstawie potencjalnego występowania szkodliwego działania względem układu sercowo-naczynio-

wego, którego można by się spodziewać poniżej odpowiednich wartości. W związku z tym możliwa jest bezpieczna kontynuacja (ale nie rozpoczęcie) leczenia poniżej tych wartości progowych aż do rozpoczęcia dializoterapii lub wykonania przeszczepienia nerki.

Sytuacja jest bardziej skomplikowana, jeśli chodzi o korzyści dotyczące nerek przy bardzo niskich zakresach wartości eGFR. Do badania DAPA-CKD włączono pacjentów z wartościami eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m². Jak można wnioskować na podstawie wtórnej analizy danych z tego badania, większość korzyści (zarówno dotyczących nerek, jak i układu sercowo-naczyniowego) nie występowała u pacjentów z CKD w stadium 4. (eGFR ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m²; w badaniu DAPA-CKD: > 25 do < 30 ml/min/1,73 m²). Jednakże u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dapagliflozynę można było zaobserwować tendencję w kierunku występowania pewnych korzyści [109].

Co ciekawe, osobna analiza danych pacjentów bez cukrzycy uczestniczących w tym badaniu wykazała, że u pacjentów ze wszystkich podgrup zależnych od wartości eGFR (≥ 45 , ≥ 30 oraz < 45 i < 30 ml/min/1,73 m²) ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego było obniżone. W odniesieniu do początkowych wartości UACR występowanie korzyści dotyczących układu sercowo-naczyniowego i nerek było niezależne od początkowych wartości UACR u pacjentów z niecukrzycową CKD przydzielonych na drodze randomizacji do grupy otrzymującej dapagliflozynę. Po połączeniu wartości eGFR i UACR w celu sklasyfikowania pacjentów uczestniczących w badaniu DAPA-CKD do grupy umiarkowanego-wysokiego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka progresji CKD zgodnie z kryteriami KDIGO, nie stwierdzono występowania interakcji pomiędzy kategorią ryzyka a punktami końcowymi dotyczącymi nerek i/lub układu sercowo-naczyniowego, jak również zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [121]. Do badania EMPA-KIDNEY włączono pacjentów z wartościami eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m². Jak wspomniano powyżej, występowanie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego uległo istotnej redukcji w grupie pacjentów przyjmujących empagliflozynę we wszystkich podgrupach według wartości eGFR, co oznacza, że w tym badaniu występowanie punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego i nerek było niezależne od wartości eGFR.

Korzyści dotyczące układu sercowo-naczyniowego i nerek związane ze stosowaniem empagliflozyny wydawały się być jednak ograniczone do pacjentów z wartością UACR ≥ 300 mg/g [110].

Podsumowując, w grupie pacjentów z niecukrzycową CKD w stadium 4. leki z grupy SGLT2i niekoniecznie muszą wywierać mniej skuteczne działanie nefroprotektoryjne niż u pacjentów z wartościami eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Trzeba jednak przyznać, że dostępne dane na temat tej grupy pacjentów są ograniczone.

U pacjentów z niecukrzycową CKD i CKD występującą po zabiegu przeszczepienia nerki działa kilka równoległych szlaków patofizjologicznych przewlekłego uszkodzenia nerek. Istnieje dobrze poznane podłoże patofizjologiczne dla stosowania leków z grupy SGLT2i w tej grupie pacjentów w celach nefroprotektoryjnych i kardioprotektoryjnych. Analiza retrospektywna przeprowadzona przy zastosowaniu metody parowania współczynników skłonności i porównująca biorców przeszczepu nerki z T2D przyjmujących lek z grupy SGLT2i z osobami po transplantacji nie stosującymi SGLT2i wykazała zasadniczo występowanie wszystkich korzyści dotyczących układu sercowo-naczyniowego i nerek opisane wcześniej w odniesieniu do pacjentów z T2D w prospektywnych badaniach klinicznych z randomizacją [122]. Ponieważ jednak nie opublikowano wyników dużych, prospektywnych badań klinicznych z randomizacją dotyczących stosowania leków z grupy SGLT2i u biorców przeszczepu nerki (zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy), nie można zalecać ich stosowania w tej grupie pacjentów [123].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 4.3

W odniesieniu do przyczyny przewlekłej choroby nerek w badaniu DAPA-CKD, dapagliflozyna była najskuteczniejsza w leczeniu DKD oraz wśród pacjentów bez cukrzycy z potwierdzoną biopsyjnie kłębuszkową chorobą nerek (z widocznym brakiem efektu u osób z nefropatią niedokrwienną/nadciśnieniową). Bardziej szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów z IgAN pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego uległ redukcji o 72%, a złożony punkt końcowy dotyczący nerek o zdumiewające 77% [124].

Analiza podgrup pacjentów z ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych wykazała tendencję w kierunku występowania korzyści dotyczących nerek związanych ze stosowaniem dapagliflozyny, chociaż nie osiągnęły one istotności statystycznej.

nej [125]. W momencie publikacji niniejszych zaleceń nie były jeszcze dostępne analizy wyników badania EMPA-KIDNEY dotyczące poszczególnych etiologii CKD.

Analiza punktów końcowych dotyczących nerek w zależności od przyczyny CKD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek inną niż DKD mogła obejmować tylko dwa badania (w badaniach dotyczących niewydolności serca nie określano przyczyn CKD). Metaanaliza przeprowadzona przez grupę *Nuffield Department of Population Health Renal Studies* oraz *SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium* wykazała, na podstawie danych z badań DAPA-CKD i EMPAR-KIDNEY, że leki z grupy SGLT2i powodują spowolnienie progresji CKD u pacjentów z kłębuszkowymi chorobami nerek (RR: 0,60; 95% CI: 0,46–0,78) oraz że obserwowany jest silny trend ku występowaniu korzyści w przypadku niedokrwiennej/nadciśnieniowej choroby nerek (RR: 0,70; 95% CI: 0,50–1,00). Nie zaobserwowano korzyści, jeśli przewlekła choroba nerek była wtórna do innych schorzeń lub jej etiologia była nieznana. W istocie, wszystkie cztery badania obejmujące pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek (łączna analiza badań CREDENCE, SCORED, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) wykazały występowanie wyraźnej korzyści u osób z cukrzycą (RR: 0,60; 95% CI: 0,53–0,69) oraz w całej kohorcie pacjentów (osoby z cukrzycą i bez cukrzycy) (RR: 0,62; 95% CI: 0,56–0,69). Ponieważ w jednym z czterech badań, w którym uczestniczyli pacjenci z DKD, nie wykazano żadnego efektu (mianowicie w badaniu SCORED, w którym pacjenci z DKD byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej sotagliflozynę w porównaniu z placebo), wydaje się, że nefroprotektoryjne działanie leków z grupy SGLT2i nie można uważać za efekt klasy (przynajmniej w odniesieniu do DKD) [111]. Dane te sugerują, że dapagliflozyna i empagliflozyna różnią się swoją skutecznością w leczeniu przewlekłej choroby nerek o różnej etiologii [113].

Nieodkryte obszary w zakresie działania nefroprotektoryjnego leków z grupy SGLT2i najlepiej odzwierciedlają kryteria wykluczenia dotyczące chorób nerek zastosowane w dwóch omawianych kluczowych badaniach klinicznych. Do badania DAPA-CKD nie włączano pacjentów z przewlekłą chorobą nerek związaną z autosomalnie dominującą lub autosomalnie recesywną wielotorbielowatością nerek, zapaleniem nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układu oraz z zapaleniem naczyń

związanym z przeciwciałami ANCA. Do badania nie włączono pacjentów z objawami aktywności choroby podstawowej o podłożu immunologicznym (definiowanymi jako stosowanie w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania leczenia cytotoksycznego, immunosupresyjnego lub innej immunoterapii w leczeniu pierwotnej bądź wtórnej choroby nerek). Jak już wspomnieliśmy, kryterium wykluczenia stanowił także stan po przeszczepieniu narządów [106]. W badaniu EMPA-KIDNEY zastosowano mniej restrykcyjne kryteria wykluczenia i ograniczały się one do wielotorbielowatości nerek, jakiegokolwiek dożylnego leczenia immunosupresyjnego w ciągu poprzedzających 3 miesięcy lub trwającego leczenia prednizolonem w dawce > 45 mg (lub równoważnej dawki innego leku). Kryteria te wydawały się umożliwiać włączenie do badania pacjentów z szerszym spektrum przyczyn choroby nerek (w tym zapaleniem nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układu oraz z zapaleniem małych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA) oraz z aktywnym procesem chorobowym (obecnie 45 mg prednizolonu uważane jest za bardzo wysoką dawkę; z udziału w badaniu nie wykluczono pacjentów przyjmujących doustnie leki immunosupresyjne; wymagano jedynie 3-miesięcznego okresu pomiędzy zakończeniem dożylnego leczenia immunosupresyjnego a włączeniem do badania). Przeciwwskazaniem do udziału w badaniu była przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany zabieg przeszczepienia od żywego dawcy [110]. Zastosowanie odmiennych kryteriów może wyjaśniać różnice w wynikach obserwowane u pacjentów z niecukrzycową CKD w obydwu badaniach (tj. stosunkowo mniejsza redukcja współczynnika ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego u pacjentów z niecukrzycową CKD włączonych do badania EMPA-KIDNEY oraz brak redukcji śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny). Wydaje się oczywiste, że u pacjentów biorących udział w badaniu EMPA-KIDNEY występowały nie tylko niższe wartości eGFR (~ 7 ml/min/1,73 m², co jest istotne klinicznie), lecz mogło ono obejmować również pacjentów z aktywnymi immunologicznie pierwotnymi lub wtórnymi chorobami nerek. Aby ocenić tę kwestię, należy poczekać na kolejne analizy podgrup z badania EMPA-KIDNEY uwzględniające przyczynę choroby nerek i rodzaj stosowanego jednocześnie leczenia (innego niż ACEi/ARB i leki obniżające ciśnienie tętnicze).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 4.4

Ponieważ w badaniu DAPA-CKD 98,4% pacjentów w grupie stosowania dapagliflozyny i 97,9% pacjentów w grupie placebo przyjmowało lek z grupy ACEi lub ARB, a analogiczne odsetki w badaniu EMPA-KIDNEY w grupie stosowania empagliflozyny i placebo wynosiły odpowiednio 85,7% i 84,6%, wydaje się oczywiste, że obecna wiedza na temat nefroprotektoryjnego działania leków z grupy SGLT2i w niecukrzycowej CKD opiera się prawie w całości na takim podwójnym leczeniu.

Do obu omawianych badań kwalifikowali się pacjenci, u których występowała nietolerancja leków z grupy ACEi/ARB. Mimo to odsetek takich pacjentów uczestniczących w badaniu DAPA-CKD był tak niski, że trudno byłoby przeprowadzić subanalizę wyników u osób nieprzyjmujących leków z grupy ACEi/ARB [106]. W związku z tym w badaniu obserwowano nefro- i kardioprotekcyjne działanie dapagliflozyny jako terapii dołączonej do standardowego leczenia opartego na antagonistach osi renina–angiotensyna–aldosteron. W odniesieniu do badania EMPA-KIDNEY, liczba pacjentów nieprzyjmujących leków z grupy ACEi/ARB (473 w grupie stosowania empagliflozyny i 508 przydzielonych na drodze randomizacji do grupy placebo) prawdopodobnie umożliwiłaby taką analizę (wyniki niedostępne w momencie przekazania niniejszych zaleceń) [110]. Obecnie skuteczność kliniczna stosowania dapagliflozyny i empagliflozyny bez ACEi/ARB pozostaje nieznana, a dane takie będą prawdopodobnie dostępne na podstawie badań dotyczących codziennej praktyki klinicznej. Z drugiej strony nie ma podstaw, aby podejrzewać, że leki z grupy SGLT2i nie będą skuteczne u pacjentów z niecukrzycową CKD nieprzyjmujących leków z grupy ACEi/ARB ze względu na występowanie przeciwwskazań lub nietolerancji.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 4.5

Należy omówić trzy istotne kwestie dotyczące dodatkowej oceny stężenia kreatyniny w surowicy, wartości eGFR i stężenia potasu w surowicy podczas stosowania leków z grupy SGLT2i. Wszystkie dotyczą bezpieczeństwa farmakoterapii. Na kwestię takiej dodatkowej oceny wskazało tak zwane „ostre obniżenie eGFR” obserwowane powszechnie we wszystkich badaniach dotyczących leków z grupy SGLT2i. Obniżenie to zwykle nie przekracza średnio 4–5 ml/min/1,73 m² w ciągu pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia, po

czym następuje stopniowy wzrost wartości eGFR i nie towarzyszy mu wzrost stężenia potasu w surowicy. Takie krótkotrwałe obniżenie wartości eGFR nie jest istotne z klinicznego punktu widzenia. Długoterminowe działanie nefroprotektoryjne nie jest zależne od wystąpienia lub jego braku początkowego obniżenia wartości eGFR [126]. Co więcej, analiza drugorzędowa danych z badania DAPA-CKD wykazała, że u pacjentów z CKD z tak zwanym „ostrym obniżeniem eGFR” długoterminowe właściwości nefroprotektoryjne dapagliflozyny są bardziej zaznaczone. W badaniu tym u osób z ostrym obniżeniem wartości eGFR o > 10% występowała długoterminowa redukcja wartości eGFR o –1,58 ml/min/1,73 m² rocznie w porównaniu z –2,44 i –2,48 ml/min/1,73 m² rocznie odpowiednio wśród u osób, u których wystąpiło mniej wyraźne zmniejszenie lub wzrost wartości eGFR ($p = 0,05$ dla interakcji) [127]. Dzieje się tak, ponieważ przejściowe obniżenie wartości eGFR przypisuje się korzystnemu wpływowi SGLT2i na mikrokążenie nerkowe i warunki hemodynamiczne, czyli redukcję ciśnienia śródkłębuszkowego. Metaanaliza przeprowadzona przez grupę *Nuffield Department of Population Health Renal Studies i SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium* potwierdziła występowanie tego zjawiska znanego z większości badań dotyczących leków z grupy SGLT2i i wcześniejszych metaanaliz. Niezależnie od wskazania do stosowania, początkowej wartości eGFR czy obecności/niewystępowania T2D stosowanie leków z grupy SGLT2i obniża ryzyko wystąpienia AKI lub pozostaje w tym zakresie neutralne. Uwzględniając dwa kluczowe badania dotyczące niecukrzycowej CKD, w badaniu DAPA-CKD wykazano neutralny wpływ, a w badaniu EMPA-KIDNEY wykazano redukcję ryzyka wystąpienia AKI (RR: 0,63; 95% CI: 0,42–0,97) [113]. Należy podkreślić, że w badaniu EMPA-KIDNEY ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkaliemii nie było zwiększone u pacjentów przyjmujących empagliflozynę w porównaniu z osobami przydzielonymi na drodze randomizacji do grupy placebo (praktycznie było ono liczbowo niższe w grupie pacjentów otrzymujących empagliflozynę) [110]. W badaniu DAPA-CKD obserwowano neutralny wpływ w tym zakresie (12% nieistotne obniżenie ryzyka wystąpienia ciężkiej hiperkaliemii definiowanej jako stężenie potasu w surowicy wynoszące ≥ 6 mmol/l). Warto zwrócić uwagę na fakt, że w metaanalizie obejmującej trzy kluczowe badania kliniczne do-

tychże zdarzeń sercowo-naczyniowych [„*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*” (CANVAS), „*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*” (DECLARE-TIMI 58), „*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*” (EMPA-REG OUTCOME)], dwa badania dotyczące niewydolności serca (DAPA-HF i EMEROR-Reduced) oraz dwa badania przeprowadzone u pacjentów z zaawansowaną CKD (CRENDENCE i DAPA-CKD) wykazano, że stosowanie leków z grupy SGLT2i zmniejsza ryzyko wystąpienia hiperkalemii. Co ważniejsze, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia hiperkalemii u pacjentów z CKD oraz u osób z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową podczas jednoczesnego leczenia antagonistami receptora mineralokortykosteroidów oszczędzającymi potas [128].

LECZENIE KWASICY METABOLICZNEJ

Rekomendacja 5.1. Zalecamy oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi żyłnej lub w pełnej krwi żyłnej u wszystkich pacjentów z CKD. Kwasicę metaboliczną u pacjentów z CKD należy rozpoznać, gdy stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi żyłnej lub w pełnej krwi żyłnej jest mniejsze niż 22 mmol/l (2B).

Rekomendacja 5.2. Sugerujemy stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z CKD i kwasicą metaboliczną w celu zapobiegania progresji CKD do osiągnięcia stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi żyłnej lub w pełnej krwi żyłnej w zakresie 24–28 mmol/l (2B).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 5.1

Wyniki kilku badań wykazały, że u pacjentów z CKD często rozwija się kwasica metaboliczna (kwasica nieoddechowa) [129–133]. W badaniu CRIC („*Chronic Renal Insufficiency Cohort*”), w którym wzięło udział 3939 pacjentów z CKD w stadium 2–4., kwasicę metaboliczną stwierdzono u 17% pacjentów [129]. W badaniu Skiby i wsp. obejmującym 500 pacjentów z CKD w stadium 1–5. wykazano, że u 20% chorych występowała kwasica metaboliczna [130]. Z szacunków przeprowadzonych w ramach badania „*National Health and Nutrition Examination Survey*” wynika, że u 18% pacjentów z CKD w stadium G3b występuje kwasica metaboliczna [131]. Wykazano, że częstość występowania kwasicy metabolicznej wzrasta wraz z progresją CKD [130–132] i jest wyjątkowo wysoka u pacjentów z CKD

i hiperkaliemią [133]. Wykazano jednak, że nawet u pacjentów z CKD w stadium 1. kwasica metaboliczna nie jest rzadka. U tych pacjentów częstość występowania kwasicy metabolicznej sięga 10% [132].

W wyniku występowania kwasicy metabolicznej w CKD dochodzi do zaburzenia wielu procesów metabolicznych, co prowadzi do nieprawidłowej funkcji wielu układów i narządów [134, 135]. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym CRIC wykazano, że kwasica metaboliczna przyczynia się do progresji CKD. W badaniu tym progresja CKD (tj. obniżenie wartości eGFR o $\geq 50\%$ lub rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) u pacjentów ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy < 22 mmol/l była około trzy razy bardziej zaznaczona w porównaniu z pacjentami ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy > 26 mmol/l [136]. Co więcej, wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych z udziałem pacjentów z CKD wykazały, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy < 22 mmol/l występuje wyższa śmiertelność w porównaniu z pacjentami z CKD, u których stężenie wodorowęglanów w surowicy jest wyższe [137]. Biorąc pod uwagę przytoczone badania wskazujące na wysoką częstość występowania kwasicy metabolicznej u chorych na CKD i jej niekorzystne konsekwencje kliniczne, zalecamy oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi żyłnej lub w pełnej krwi żyłnej u wszystkich pacjentów z CKD. Ponieważ częstość występowania kwasicy metabolicznej wzrasta wraz z progresją CKD, uważa się, że u pacjentów z CKD w stadium 4. lub 5. co najmniej raz w roku należy powtarzać oznaczanie stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi żyłnej lub w pełnej krwi żyłnej. Natomiast u pacjentów, u których stężenie wodorowęglanów w surowicy lub pełnej krwi wynosi 19–21,9 mmol/l, uzasadnione jest potwierdzenie występowania tego zaburzenia za pomocą ponownego pomiaru [138]. W diagnostyce kwasicy metabolicznej u osób z CKD nie zaleca się pobierania krwi tętniczej ze względu na ryzyko krwawienia i powikłań miejscowych związanych z zabiegiem nakłucia tętnicy oraz w celu uniknięcia uszkodzenia tętnic, co może niekorzystnie wpłynąć na możliwość wytworzenia przetoki tętniczo-żyłnej w przyszłości.

Wartość progową dla rozpoznania kwasicy metabolicznej w przebiegu CKD wynoszącą 22 mmol/l ustalono na podstawie przytoczonych powyżej badań obserwacyjnych, w których wykazano, że u pacjentów z CKD,

u których stężenie wodorowęglanów w osoczu lub pełnej krwi żyłnej jest niższe od 22 mmol/l występuje bardziej nasilona progresja CKD i wyższa śmiertelność [136, 137].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 5.2

Pierwsze prospektywne badanie kliniczne dotyczące leczenia kwasicy metabolicznej u pacjentów z CKD zostało przeprowadzone przez de Brito-Ashurst i wsp. [139]. W badaniu tym analizowano wpływ leczenia wodorowęglanem sodu w porównaniu z niestosowaniem terapii na progresję CKD w 2-letnim prospektywnym badaniu interwencyjnym z udziałem 134 pacjentów z CKD i wartością eGFR wynoszącą 15–30 ml/min/1,73 m² i stężeniem wodorowęglanów w surowicy krwi wynoszącym 16–20 mmol/l. Celem leczenia było osiągnięcie stężenia wodorowęglanów w surowicy wynoszącego ≥ 23 mmol/l. Średnia dawka wodorowęglanu sodu zastosowana w tym badaniu wynosiła około 1,8 g/dobę. U pacjentów leczonych wodorowęglanem sodu wykazano mniejsze nasilenie redukcji wartości eGFR w porównaniu z grupą nieprzyjmującą leczenia (1,9 w porównaniu z 5,9 ml/min/1,73 m²/rok).

Wykazano także, że mniejsza liczba pacjentów przyjmujących wodorowęglan sodu wymagała zastosowania dializoterapii (4 w porównaniu z 22) [139].

Wyniki te zostały potwierdzone w prospektywnym badaniu z randomizacją zatytułowanym „Use of Bicarbonate in Chronic Renal Insufficiency” (UBI) [140]. W badaniu tym 740 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz stężeniem wodorowęglanów w surowicy w zakresie 18–24 mmol/l przydzielono losowo do grupy stosowania wodorowęglanu sodu lub do grupy, która nie otrzymywała badanego leku. Celem leczenia było osiągnięcie stężenia wodorowęglanów w surowicy w zakresie 24–28 mmol/l. Dawka wodorowęglanu sodu stosowana do osiągnięcia tego celu terapii wynosiła około 6 g/dobę. Okres obserwacji wynosił 30 miesięcy. U pacjentów poddawanych leczeniu wodorowęglanem sodu redukcja wartości eGFR była mniejsza w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi leczenia w ramach badania (1,4 w porównaniu z 3,4 ml/min/1,73 m²). Siedem procent pacjentów przyjmujących wodorowęglan sodu rozpoczęło dializoterapię w porównaniu z 12% pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia w ramach badania ($p = 0,02$). Co więcej, śmiertelność wśród pacjentów otrzymujących wodorowęglan sodu

była niższa niż wśród osób nieprzyjmujących leczenia (3 w porównaniu z 7%; $p = 0,005$) [140].

Hultin i wsp. w metaanalizie 15 badań klinicznych (2445 uczestników, mediana czasu obserwacji 12 miesięcy) wykazali, że stosowanie wodorowęglanu sodu w porównaniu z placebo lub niestosowaniem leczenia w ramach badania przyczynia się do spowolnienia redukcji wartości GFR (SMD: 0,26; 95% CI: 0,13–0,40) i obniżenia ryzyka rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RR: 0,53; 95% CI: 0,32–0,89) [141]. Wyniki przytoczonych powyżej badań i metaanaliz wskazują, że stosowanie wodorowęglanu sodu zapobiega progresji CKD [139–141].

Z punktu widzenia praktyki klinicznej wodorowęglan sodu należy przyjmować dwa lub trzy razy dziennie. Powszechnie przyjmuje się, że początkowa dawka dobową wodorowęglanu sodu powinna wynosić 1–2 g, a następnie być dostosowana w celu osiągnięcia docelowego stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi lub krwi pełnej. Stosowanie wodorowęglanu sodu w wysokich dawkach (tj. powyżej 6 g/dobę), zwłaszcza razem z obfitymi posiłkami, może prowadzić do klinicznie istotnego zwiększenia objętości żołądka (poprzez uwolnienie dwutlenku węgla), co może skutkować występowaniem dyskomfortu w jamie brzusznej, a w najbardziej poważnych przypadkach (choć występuje to niezwykle rzadko), do pęknięcia ściany żołądka [135]. Aby zapobiec temu powikłaniu, zaleca się przyjmowanie wodorowęglanu sodu pomiędzy posiłkami. Przyjmowanie wodorowęglanu sodu w postaci tabletek i kapsułek wydaje się lepsze niż w postaci proszku. W przypadku stosowania wodorowęglanu sodu w postaci proszku należy założyć, że 1/5 łyżeczki do herbaty zawiera 1 g wodorowęglanu sodu w postaci proszku [135]. Wyniki niedawno przeprowadzonego badania UBI wskazują, że docelową wartość stężenia wodorowęglanów w surowicy lub krwi pełnej należy przyjąć na poziomie 24–28 mmol/l [140].

Wyniki przytoczonych powyżej badań interwencyjnych wskazują, że stosowanie u pacjentów z CKD wodorowęglanu sodu jest bezpieczne [139, 140]. Jedyną potencjalną kwestią dotyczącą bezpieczeństwa, którą należy pokrótce omówić, jest potencjalne ryzyko podwyższenia ciśnienia tętniczego związane z przyjęciem wodorowęglanu sodu (ze względu na dużą zawartość sodu). Jak wykazano u osób zdrowych i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wodorowęglan sodu w odróżnieniu od chlorku sodu nie powoduje wzrostu ciśnie-

nia tętniczego [142]. Husted i wsp. wykazali brak wzrostu wartości ciśnienia tętniczego po podaniu wodorowęglanu sodu u pacjentów z zaawansowaną CKD i u osób z prawidłową czynnością nerek. Utrzymanie stabilnej gospodarki sodowej podczas przyjmowania wodorowęglanu sodu przypisuje się występowaniu zachowanej zdolności nerek do wydalania sodu; natomiast podawanie chlorku sodu prowadziło do dodatniego bilansu sodowego [143]. Co więcej, wyniki przytoczonych powyżej długoterminowych badań klinicznych i metaanaliz przeprowadzonych z udziałem pacjentów z CKD również nie wskazują, aby wodorowęglan sodu podwyższał ciśnienie tętnicze [139, 140].

Znaczenie innych środków farmakologicznych, cytrynianu sodu i wewerimeru, w leczeniu kwasicy metabolicznej u pacjentów z CKD wymaga udokumentowania i przeprowadzenia dalszych badań klinicznych (przegląd literatury patrz: [135]). Niedawno przedstawiono wstępną analizę wyników badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną placebo VALOR-CKD („*Evaluation of Effect of TRC101 on Progression of Chronic Kidney Disease in Subjects with Metabolic Acidosis*”). W ramach tego badania 1480 pacjentów z CKD i kwasicą metaboliczną przydzielono losowo do grupy otrzymującej wewerimer lub placebo. Stwierdzono, że leczenie wewerimerem nie spowalnia postępu CKD. Jednakże w badaniu VALOR-CKD nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy w osiąganym stężeniu wodorowęglanów w surowicy pomiędzy pacjentami przyjmującymi wewerimer i placebo, co ograniczało możliwość wykrycia korzyści z takiego leczenia kwasicy metabolicznej [144].

Typowa zachodnia dieta, zawierająca mięso i niewielką ilość świeżych owoców i warzyw, powoduje zakwaszenie organizmu i może nasilać kwasicę metaboliczną w przebiegu CKD [145, 146]. W małych badaniach klinicznych z randomizacją prowadzonych u pacjentów z CKD wykazano, że dieta bogata w warzywa i owoce opracowana przez dietetyka i dostarczana bezpłatnie do domów pacjentów przyczyniała się do skorygowania kwasicy metabolicznej [147–149]. Tego rodzaju dieta może przyczynić się do redukcji albuminurii u pacjentów z CKD w stadium 1., a także albuminurii i progresji CKD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. i 4. [147–149].

Należy jednak zaznaczyć, że w przytoczonych powyżej badaniach klinicznych nie oceniano w pełni ryzyka wystąpienia hiperkalemii

podczas stosowania diety bogatej w świeże warzywa i owoce przez pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Do badań tych włączono wyłącznie pacjentów z CKD w stadium 3. i 4. z niskim ryzykiem wystąpienia hiperkalemii (tj. pacjentów bez cukrzycy i pacjentów, u których wcześniejsze stężenie potasu w surowicy było zawsze $< 4,6$ mmol/l) [148, 149]. Podczas badania klinicznego dokładnie monitorowano także stężenie potasu w surowicy. Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania diety o wysokiej zawartości warzyw i owoców u pacjentów z CKD i kwasicą metaboliczną w warunkach codziennej praktyki klinicznej poza badaniami klinicznymi. Z tego powodu obecnie nie zalecamy takiej diety jako rutynowej metody leczenia kwasicy metabolicznej u pacjentów z CKD.

LECZENIE NEFROPROTEKCYJNE SWOISTE DLA CHOROBY/ROZPOZNANIA (ADPKD, CHOROBA FABRY'EGO, INNE CHOROBY)

Rekomendacja 6.1. W celu spowolnienia postępu CKD u pacjentów z ADPKD i wysokim ryzykiem progresji choroby należy stosować tolwaptan (1A).

Rekomendacja 6.2. W celu spowolnienia postępu CKD u pacjentów z chorobą Fabry'ego należy stosować agalzydazę alfa i beta (1B) oraz migalastat (2C).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 6.1

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek jest najczęstszą dziedziczną chorobą nerek występującą u 1:1000 do 1:2500 osób. Na całym świecie ADPKD jest przyczyną blisko 5% przypadków schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii lub przeszczepienia nerki [150]. ADPKD ma przebieg postępujący, związany głównie ze zwiększaniem się wielkości i liczby torbieli nerek oraz rozwojem nadciśnienia tętniczego. Z tego względu obecnie stosowane leczenie nefroprotektoryjne u pacjentów z ADPKD obejmuje ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego opartą na hamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron i leczenie wspomagające [151]. Jedynym dostępnym lekiem, który może wpływać na specyficzne mechanizmy odpowiedzialne za zwiększanie wielkości i liczby torbieli, jest tolwaptan, akwaretyk będący wybiórczym konkurencyjnym antagonistą receptora wazopresyny typu 2 [152]. Od 2011 roku działanie tolwaptanu u pacjentów z ADPKD oceniano

w ponad 20 badaniach klinicznych [153]. Bezpieczeństwo i skuteczność tego leku oceniano w trzech dużych badaniach: „*Tolvaptan Phase 3 Efficacy and Safety Study in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)*” (TEMPO 3:4), „*Tolvaptan Extension Study in Participants With ADPKD*” (TEMPO 4:4) oraz „*The Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy*” (REPRISE) [154]. TEMPO 3:4 było badaniem klinicznym z randomizacją, w którym wzięło udział 1445 pacjentów w wieku od 18 do 50 lat z ADPKD z całkowitą objętością nerek > 750 ml i klirensiem kreatyniny > 60 ml/min. Pacjentom przydzielano losowo leczenie placebo lub tolvaptanem prowadzone przez 36 miesięcy. Zmiana całkowitej objętości nerek, która stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy tego przełomowego badania, wyniosła 9,6% i 18,8% odpowiednio w grupie otrzymującej tolvaptan i placebo. W grupie pacjentów przyjmujących tolvaptan wystąpiło również mniej epizodów bólu nerek. Ponadto w grupie stosowania tolvaptanu obserwowano niższe tempo pogarszania się czynności nerek niż w grupie placebo. U pacjentów otrzymujących tolvaptan wykazano również istotne zmniejszenie albuminurii. TEMPO 4:4 było fazą przedłużenia badania TEMPO 3:4 prowadzoną metodą otwartej próby, w której oceniano długoterminowe działanie tolvaptanu u 871 pacjentów. Zmiana całkowitej objętości nerek pomiędzy badaniem TEMPO 3:4 a badaniem TEMPO 4:4 po 24 miesiącach była jedynie liczbowo mniejsza u pacjentów otrzymujących tolvaptan niż u pacjentów otrzymujących placebo. To samo dotyczyło rocznej zmiany wartości eGFR. W badaniu REPRISE uczestniczyli pacjenci w wieku od 18 do 55 lat z wartością eGFR wynoszącą 25–65 ml/min/1,73 m² oraz pacjenci w wieku od 56 do 65 lat z wartością eGFR wynoszącą 25–44 ml/min/1,73 m² i redukcją eGFR o ponad 2 ml/min/1,73 m² na rok.

Pacjenci otrzymywali tolvaptan lub placebo przez okres 12 miesięcy. Po roku średnia zmiana wartości eGFR wyniosła –2,34 w porównaniu z –3,61 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie tolvaptanu i placebo.

Istotne różnice obserwowano we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem osób rasy innej niż biała oraz osób w wieku powyżej 55 lat i we wczesnych stadiach CKD. W następstwie tych badań tolvaptan uzyskał rejestrację na terenie UE w 2015 r. i obecnie jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postępu

rozwoju torbieli i pogorszenia czynności nerek u wszystkich dorosłych pacjentów z ADPKD [155].

Pacjentów należy monitorować pod kątem możliwych działań niepożądanych wymagających szczególnej uwagi, w tym wielomoczu, nykturii i polidypsji, które mogą zwiększać ryzyko odwodnienia, hepatotoksyczności i hiperurykემii [154]. Tolvaptan należy stosować w skojarzeniu z innymi strategiami nefroprotekcji, w tym hamowaniem układu renina–angiotensyna–aldosteron, przyjmowaniem odpowiedniej ilości wody i płynów oraz ograniczeniem białka i sodu w diecie [153, 154]. Jego zastosowanie w skojarzeniu z inhibitorami SGLT2 w celu uzyskania potencjalnego synergistycznego działania nefroprotektynego nie zostało jeszcze ocenione w badaniach klinicznych [156]. W badaniach klinicznych u pacjentów z ADPKD oceniano kilka innych potencjalnych metod leczenia, w tym metforminę, inhibitory sygnału proliferacji (sirolimus i ewerolimus), analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) oraz inhibitory kinazy tyrozynowej. Jednak dla żadnego z nich nie wykazano występowania wolniejszej redukcji tempa pogarszania się czynności nerek w porównaniu z placebo, pomimo obserwowanego w kilku badaniach umiarkowanego pozytywnego wpływu na powiększanie się torbieli nerek.

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 6.2

Choroba Fabry’ego (choroba Andersona–Fabry’ego, ORPHA:324) to niezwykle rzadka choroba lizosomalna sprzężona z chromosomem X, spowodowana nieprawidłowościami genetycznymi w genie kodującym enzym α -galaktozydazę A [157]. Częstość występowania tej choroby na całym świecie szacuje się na jeden na 40 000–117 000. Choroba występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet i może mieć postać „klasyczną”, „późną” lub „nieklasyczną”. Objawy kliniczne w postaci klasycznej pojawiają się u osób płci męskiej w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, a u chorych kobiet zwykle występują później. Do najbardziej typowych objawów choroby Fabry’ego zalicza się ból neuropatyczny okolic dystalnych (akroparestezje) z „przełomami bólowymi”, objawy żołądkowo-jelitowe, przewlekłą chorobę nerek z białkomoczem nienerczycowym i kardiomiopatię przerostową, które znacznie skracają oczekiwaną długość życia pacjentów [158]. Z tego względu leczenie tej choroby obejmuje terapię swoistą i leczenie wspomagające w przypadku występowania ob-

jawów żołądkowo-jelitowych, bólu oraz zaburzeń czynności nerek i serca. Obecnie dostępne leczenie choroby Fabry'ego obejmuje enzymatyczną terapię zastępczą z zastosowaniem rekombinowanej α -Gal A (agalzydaza α i agalzydaza β) oraz doustną terapię chaperonem farmakologicznym z zastosowaniem migalastatu, a w kilku prowadzonych obecnie badaniach klinicznych stosuje się inne opcje terapii, takie jak leczenie ograniczające dostępność substratu i terapia zastępująca gen [159–161]. Analiza dwóch dużych rejestrów dotyczących choroby Fabry'ego umożliwiła długoterminową obserwację pacjentów otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą i porównanie występujących u nich zmian w czynności nerek z historycznymi kohortami nieleczonych pacjentów. Analizy te wykazały, że u tych pacjentów leczenie spowalnia tempo pogarszania się czynności nerek, co dowodzi, że enzymatyczna terapia zastępcza rekombinowanymi enzymami ma działanie nefroprotektoryjne [162, 163]. Migalastat jest stosunkowo nowym lekiem, ale niedawno przeprowadzona trwająca 30 miesięcy obserwacja pacjentów z wrażliwymi mutacjami wykazała długoterminową stabilizację czynności nerek u pacjentów otrzymujących doustnie migalastat, podobną do obserwowanej u pacjentów otrzymujących wcześniej terapię enzymatyczną z zastosowaniem rekombinowanej agalzydazy [164]. Jednakże konieczne będą dłużej trwające obserwacje w celu oceny, czy w chorobie Fabry'ego doustna terapia z zastosowaniem chaperonu może zapewnić swoiste działanie nefroprotektoryjne. Warto zauważyć, że u większości pacjentów z chorobą Fabry'ego nie rozwija się nadciśnienie tętnicze. Może nawet u nich występować niskie ciśnienie tętnicze, którego obecność ogranicza możliwość stosowania skutecznych konwencjonalnych leków nefroprotektoryjnych, takich jak inhibitory układu RAS [157, 158]. Najnowszy konsensus ekspertów dotyczący praktycznych zaleceń klinicznych i wytycznych odnoszących się do pacjentów z klasyczną postacią choroby Fabry'ego zawiera stwierdzenie dotyczące potencjalnych oczekiwanych korzyści z leczenia skojarzonego rekombinowanym enzymem lub doustnym szaperonem z dołączeniem leków o działaniu nefroprotektoryjnym, takich jak inhibitor układu RAS i inhibitor SGLT2, ale eksperci doszli do wniosku, że nie byli w stanie zidentyfikować żadnych dowodów pochodzących z badań klinicznych potwierdzających wydanie takiego zalecenia [165].

LECZENIE NEFROPROTEKCYJNIE O NIEUDOWODNIIONYM ZNACZENIU (LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI WTÓRNEJ DO CHOROBY NEREK, CKD-MBD, STRESU OKSYDACYJNEGO, STANU ZAPALNEGO)

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI WTÓRNEJ DO CHOROBY NEREK

Rekomendacja 7.1. Po dokonaniu przeglądu dostępnych informacji na temat potencjalnego nefroprotektoryjnego działania leczenia niedokrwistości wtórnej do choroby nerek, obecnie nie zaleca się stosowania konwencjonalnych leków z grupy ESA ani HIF-PHI jako swoistych terapii mających na celu zapobieganie postępującej utracie czynności nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (1B).

LECZENIE ZABURZEŃ MINERALNYCH I KOSTNYCH

Rekomendacja 7.2. Leki wskazane w leczeniu zaburzeń mineralnych i kostnych, w tym kalcymimetyki, witamina D i jej analogi oraz doustne leki wiążące fosforany, nie powinny być stosowane bezpośrednio w celu uzyskania działania nefroprotektoryjnego, ale mogą być pomocne w zapobieganiu i leczeniu powikłań CKD-MBD [1C].

PROFILAKTYKA I LECZENIE STRESU OKSYDACYJNEGO I STANU ZAPALNEGO

Rekomendacja 7.3. Na podstawie dostępnych danych nie zaleca się stosowania swoistego leczenia przeciwutleniającego ani przeciwzapalnego w celu uzyskania działania nefroprotektoryjnego (2C).

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 7.1

Niedokrwistość wtórna do choroby nerek spowodowana względnym niedoborem wytwarzania erytropoetyny przez nerki i upośledzeniem metabolizmu żelaza występuje u większości pacjentów osiągających zaawansowane i schyłkowe stadium CKD [166]. Niedokrwistość została uznana również za istotny czynnik przyczyniający się do znacznie podwyższonego ryzyka występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w przebiegu CKD oraz jeden z czynników ryzyka utraty funkcji nerek [167, 168]. Analiza znanych efektów biologicznych endogennej erytropoetyny oraz patogenyzy CKD sugeruje, że leczenie niedokrwistości może spowalniać postęp CKD. Postulowano, że działanie leków pobudzających erythropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agents*) może

wiązać się z ochroną przed hipoksją tkankową, zapobieganiem stresowi oksydacyjnemu oraz procesom zaniku kanalików nerkowych i włókienia śródmiąższowego [167]. Co ciekawe, ten prawdopodobny związek patofizjologiczny nie został jeszcze oceniony w dużych badaniach z zastosowaniem ESA. Większość dowodów pochodzi z analiz *post hoc* i małych prospektywnych badań bez grupy kontrolnej [167]. W jedynym dużym prospektywnym badaniu klinicznym z randomizacją, czyli badaniu „*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta*” (CREATE), którego celem była ukierunkowana ocena, czy całkowite wyrównanie niedokrwistości w porównaniu z częściowym wyrównaniem niedokrwistości u pacjentów z CKD w stadium 3. lub 4. może przyczynić się do poprawy w zakresie punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego i spowolnienia progresji choroby, nie wykazano występowania żadnych znaczących korzyści związanych z normalizacją stężenia hemoglobiny w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego i szybkości postępu choroby nerek. Jedyną zaletą tej strategii leczenia wykazaną w badaniu CREATE była poprawa ogólnego stanu zdrowia i sprawności fizycznej [169].

Aby lepiej zrozumieć potencjalne nefroprotektoryjne działanie leków z grupy ESA u pacjentów z chorobą nerek, przeprowadzono metaanalizę 32 badań klinicznych z grupą kontrolną [170]. Autorzy tej metaanalizy doszli do wniosku, że u pacjentów z CKD stosowanie leków z grupy ESA nie zapewnia klinicznie istotnego działania nefroprotektoryjnego [170]. Niedawno do leczenia niedokrwistości wtórnej do choroby nerek u pacjentów z CKD wprowadzono kilka doustnych inhibitorów hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI, *hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor*) [171]. Jedynym lekiem z tej grupy dostępnym obecnie w Unii Europejskiej jest roksadustat. Poprzednio przeprowadzone badania wykazały, że wszystkie leki z grupy HIF-PHI mogą nie tylko korygować niedokrwistość z taką samą skutecznością jak tradycyjne ESA, ale także mogą obniżać stężenie hepcydyny w surowicy, a tym samym modulować metabolizm żelaza, zwiększając wiązanie żelaza i zmniejszając potrzebę suplementacji żelaza [172]. Leki te mogą również zmniejszać stan zapalny i stres oksydacyjny występujące w przewlekłej chorobie nerek [173]. Niestety, obecnie nie ma dowodów klinicznych na swoje działanie nefroprotektoryjne leków z grupy HIF-PHI, jednak wyniki badań przedklinicz-

nych są zachęcające i uzasadniają prowadzenie dalszych badań klinicznych [174].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 7.2

Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek (CKD-MBD, *chronic kidney disease-mineral bone disorder*) to termin zalecany przez grupę ekspertów KDIGO w celu określenia szerokiego zakresu ogólnoustrojowych zaburzeń metabolizmu mineralnego i kostnego spowodowanych przewlekłą chorobą nerek. Zarówno nasilenie, jak i tempo progresji CKD-MBD wykazują silny związek z podwyższonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelnością i progresją CKD do schyłkowej niewydolności nerek [175]. Należy kontrolować kilka kluczowych elementów CKD-MBD, co może mieć istotne implikacje w kontekście progresji choroby nerek i innych powikłań CKD. Obejmuje to korygowanie niedoboru witaminy D, zwiększonego wytwarzania parathormonu (PTH) prowadzące do wtórnej nadczynności przytarczyc oraz retencji fosforanów prowadzącej do hiperfosfatemii [176]. Pomimo licznych badań, wiele pytań dotyczących optymalnego leczenia CKD-MBD wciąż pozostaje bez odpowiedzi, w tym dotyczących optymalnego stężenia parathormonu w surowicy w różnych stadiach CKD, optymalnego stężenia witaminy D oraz wyboru postaci witaminy D i jej związków, które należy stosować, a także stosowania doustnych leków wiążących fosforany w celu uzyskania działania nefroprotektoryjnego i kardioprotektoryjnego w CKD w stadium 1.–5. przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego [177].

Wiadomo, że parathormon jest nieklasyczną toksyną mocznicową, a jego zwiększone stężenie może mieć działanie kardio- i nefrotoksyczne [178, 179]. Stężenie PTH w surowicy wzrasta równoległe z obniżaniem się wartości eGFR z powodu niekontrolowanego rozrostu przytarczyc (wtórna nadczynność przytarczyc). Mimo to wytyczne KDIGO nie zalecają określonego docelowego stężenia PTH dla różnych stadiów CKD. Zamiast tego podkreśla się potrzebę regularnego monitorowania jego stężenia w surowicy i wprowadzenia leczenia opartego na trendzie wzrostowym, a nie na określonej wysokiej wartości. Możliwości korygowania podwyższonego stężenia PTH w surowicy u pacjentów niepoddawanych dializoterapii są ograniczone, ponieważ stosowanie kalcymimetyków (np. chlorowodorku cynalkacetu, etelkalcetydu) jest u tych pacjentów

przeciwwskazane ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia objawowej hipokalcemii i nasilenia hiperfosfatemii [180]. Zatem jedyną możliwością leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów w okresie przed rozpoczęciem dializoterapii jest stosowanie witaminy D lub jej analogów oraz kontrolowanie spożycia fosforanów i wapnia w diecie. Drugą potencjalną zaletą witaminy D w tej sytuacji jest korygowanie jej niedoboru, który w przebiegu CKD występuje bardzo często [181]. W kilku badaniach oceniano wpływ witaminy D i jej analogów na kliniczne wyniki leczenia u pacjentów z CKD. Mimo to żadne z badań nie zostało w sposób celowy zaprojektowane do przeprowadzenia oceny ich wpływu na pogarszanie się czynności nerek. W metaanalizie przeprowadzonej w 2011 r. wykazano, że wszystkie zgromadzone dowody pochodziły z badań obserwacyjnych o niskiej i średniej jakości oraz kilku badań z randomizacją i grupą kontrolną. Wykazano, że suplementacja witaminy D przyczynia się do korygowania wielu parametrów biochemicznych wykorzystywanych do monitorowania CKD-MBD, ale nie powoduje poprawy w zakresie żadnych klinicznie istotnych punktów końcowych [182]. Parykalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D o niższym potencjale zwiększenia hiperkalcemii w porównaniu z witaminą D. Stosowanie tego leku zaleca się w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych i niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek [183]. Pomimo początkowych zachęcających wyników, trzy następnie przeprowadzone badania z randomizacją i grupą kontrolną dotyczące zastosowania parykalcytolu z udziałem pacjentów w 3. i 4. stadium CKD nie wykazały żadnej redukcji tempa progresji CKD ani rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z placebo [184]. Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo obejmująca 21 badań z udziałem 1894 pacjentów z CKD i wtórną nadczynnością przytarczyc potwierdziła, że chociaż stosowanie parykalcytolu powoduje obniżenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z CKD, nie przyczynia się ono do poprawy morfologii serca, ani do redukcji białkomoczu czy ochrony funkcji nerek [185].

Hiperfosfatemia jest kolejnym często występującym późnym następstwem CKD, a w badaniach przekrojowych i obserwacyjnych wysokie stężenie fosforanów w surowicy zostało ściśle powiązane z większą częstością powikłań i zgonów z przyczyn sercowo-naczy-

niowych [186]. Dlatego też, co nie jest niespodzianką, aktualne wytyczne dotyczące postępowania w CKD-MBD zalecają utrzymanie prawidłowego stężenia fosforanów w surowicy we wszystkich stadiach CKD, co jest ambitnym celem, który zwykle nie jest osiągalny. W przeciwieństwie do pacjentów przewlekle dializowanych, u których skuteczna kontrola hiperfosfatemii wymaga połączenia ograniczenia podaży fosforanów w diecie, stosowania doustnych leków wiążących fosforany i długich sesji dializoterapii, u niedializowanych pacjentów z CKD skuteczną kontrolę stężenia fosforanów można osiągnąć jedynie poprzez ograniczenie podaży fosforanów w diecie, ponieważ profilaktyczne stosowanie leków wiążących fosforany nie jest ogólnie zalecane ze względu na brak dowodów klinicznych [175].

W szczególności brakuje dowodów na to, że stosowanie leków wiążących fosforany może opóźniać postęp CKD [175, 187].

KOMENTARZ DO REKOMENDACJI 7.3

Stres oksydacyjny, definiowany jako zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami pro- i antyoksydacyjnymi, jest szkodliwy dla komórek nerkowych, które wykazują wysoką aktywność metaboliczną. Występowanie nasilonego stresu oksydacyjnego wykazano w przypadku różnych chorób nerek w wyniku wyczerpania się substancji antyoksydacyjnych i zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu [188, 189]. Temat ten wzbudził duże zainteresowanie naukowców w ciągu ostatnich dwóch dekad, ale mimo to obecnie nie jest dostępne żadne leczenie przeciwdziałające stresowi oksydacyjnemu zatwierdzone do stosowania w celu działania nefroprotektoryjnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie 19 badań dokonano przeglądu potencjalnych substancji antyoksydacyjnych i związków przeciwzapalnych, które można by zastosować w leczeniu CKD. Pomimo dużej różnorodności tych badań, ogólnie leczenie antyoksydacyjne przyczyniało się do spowolnienia progresji CKD [190]. Spośród ocenianych potencjalnych leków jedynie dla dwóch z nich, pentoksifyliny i bardoksolonu metyloвого, wykazano statystycznie istotną ochronę nerek. Kilka innych związków, w tym statyny, allopuryinol, kwasy tłuszczowe omega-3, witamina E, L-arginina, N-acetylocysteina, propolis i probukol, nie wykazały żadnego działania po przeprowadzeniu korekty względem redukcji masy ciała i rozcieńczenia krwi związanej z niewydolnością serca [190].

PODSUMOWANIE W JĘZYKU POTOCZNYM

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) to stan, w którym nerki są uszkodzone i nie są w stanie filtrować i oczyszczać krwi tak dobrze, jak powinny. CKD uznawana jest za ogólnoswiatowy problem zdrowotny, który występuje u jednej na sześć osób dorosłych. CKD ma przebieg postępujący i wiąże się ze znacznie podwyższonym ryzykiem przedwczesnej śmierci, głównie z powodu występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar). Ze względu na niespecyficzne objawy ponad dziewięć na dziesięć osób z przewlekłą chorobą nerek nie jest świadomych występowania u nich tej choroby. Cukrzyca typu 2. jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju CKD, a drugą co do częstości przyczyną jest nadciśnienie tętnicze. Pierwotne choroby nerek, takie jak kłębuszkowe choroby nerek lub choroby dziedziczne, takie jak wielotorbielowatość nerek, są znacznie rzadziej spotykanymi przyczynami CKD. Chociaż przewlekła choroba nerek prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerek, można temu zapobiec stosując odpowiednie środki, które chronią przed wystąpieniem uszkodzenia nerek lub spowalniają jego postęp, jeśli już doszło do wystąpienia choroby. Środki te określane są jako nefroprotektoryjne. Strategie nefroprotektoryjne obejmują zarówno modyfikację stylu życia, jak i stosowanie leków. Modyfikacja stylu życia to zbiór indywidualnie opracowanych działań nefarmakologicznych mających na celu wprowadzenie zdrowej diety, kontrolę masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz unikanie nadużywania alkoholu i palenia. Farmakoterapia w celu ochrony nerek polega głównie na ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów w osoczu, a u pacjentów z cukrzycą na stosowaniu leków przeciwcukrzycowych. Oprócz tych ogólnych zaleceń, niektóre choroby nerek, takie jak wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco i choroba Fabry'ego, wymagają specyficznych środków nefroprotektoryjnych, takich jak zastosowanie odpowiednio: antagonisty receptora wazopresyny V2 lub rekombinowanego enzymu w celu uzupełnienia jego niedoboru.

Ze względu na bardzo niską świadomość szkodliwych skutków zdrowotnych CKD ważne jest intensywne rozpowszechnianie opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia CKD zarówno wśród pracowników ochrony zdrowia, jak i pacjentów z CKD lub osób o podwyższonym

ryzyku wystąpienia tej choroby. W szczególności istnieje zapotrzebowanie na zalecenia zorientowane na praktykę kliniczną dotyczące chorób nerek niespowodowanych cukrzycą, w przypadku których nowe badania przyniosły ostatnio znaczny postęp w zakresie strategii postępowania, poprzez dodanie nowych klas leków do schematów leczenia nefroprotektoryjnego, takich jak inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, znane również jako flozyny. Ta nowa grupa leków dotychczas będąca wyłącznie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, wykazała już swoją skuteczność nefroprotektoryjną i bezpieczeństwo w leczeniu niecukrzycowej choroby nerek. W związku z tym Polskie Towarzystwo Nefrologiczne opracowało swoje stanowisko dotyczące leczenia nefroprotektoryjnego u pacjentów z CKD niechorujących na cukrzycę. Zalecenia te pomagają w wyborze optymalnego schematu leczenia nefroprotektoryjnego, a także podkreślają znaczenie wczesnego wykrywania i leczenia CKD.

PODSUMOWANIE

Rozpoczęliśmy pracę nad niniejszymi zaleceniami ze względu na występowanie rozbieżności między obecnie obowiązującymi wytycznymi a praktyką kliniczną. Autorzy niniejszego stanowiska podążają śladami swoich kolegów, specjalistów kardiologii i diabetologii, którzy opracowują i często aktualizują swoje najważniejsze wytyczne i zalecenia. Jak stwierdzono w ostatnich wytycznych przedstawionych przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz wspólną inicjatywę Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i cukrzycą powinni być leczeni w sposób intensywny niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania [45, 191, 192]. W zależności od rozpoznania należy rozpocząć skojarzone (dwu- lub nawet trójlekowe) leczenie farmakologiczne, bez zbędnego opóźnienia dołączyć dodatkowe leki i stopniowo zwiększać ich dawki do maksymalnej tolerowanej dawki (należy jednak zawsze pamiętać o indywidualnej tolerancji i ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych terapii). Społeczność nefrologiczna nie opiera swojej praktyki klinicznej na badaniach o jakości porównywalnej z badaniami dotyczącymi nadciśnienia tętniczego, niewydolności

serca i cukrzycy. Niemniej jednak zasadne jest postulowanie, że większość pacjentów z niecukrzycową CKD potrzebuje uniwersalnego podejścia nefroprotektynowego, a ich leczenie powinno opierać się następujących czterech filarach: skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, stosowanie leków z grupy ACEi lub ARB, a u wybranych pacjentów spironolaktonu, stosowanie inhibitora SGLT2 (w chwili obecnej formalnie zarejestrowana do stosowania w tym wskazaniu u osób bez cukrzycy jest dapagliflozyna i empagliflozyna) oraz stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy poniżej 24 mmol/l. Wydaje się, że u pacjentów wcześniej nieleczonych leki z poszczególnych grup należy włączać stopniowo, a nie jednocześnie, jednak należy to wykonać w okresie do trzech miesięcy. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, istotne obniżenie albuminurii/białkomoczu i wyrównanie kwasicy metabolicznej należy osiągnąć w ciągu trzech miesięcy. W celu osiągnięcia spowolnienia szybkości obniżania się wartości GFR jest oczywiście potrzebny dłuższy czas. Uważamy, że opracowane przez nas zalecenia są najbardziej wszechstronne i aktualne i dotyczą wielu szlaków postępowania nefroprotektynowego u pacjentów z niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek.

Finansowanie: Niniejsze stanowisko nie uzyskało żadnego finansowania zewnętrznego (z wyjątkiem kosztów publikacji pokrywanych przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne).

Opinia niezależnej komisji bioetycznej: Nie dotyczy.

Oświadczenie dotyczące świadomej zgody: Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych: Nie dotyczy.

Podziękowania: Autorzy pragną podziękować Polskiemu Towarzystwu Nefrologicznemu za poparcie niniejszego stanowiska.

Konflikt interesów: Tomasz Stompór otrzymuje honoraria dla prelegenta, finansowanie przejazdów i uczestniczy w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie i Boehringer Ingelheim; Marcin Adamczak otrzymuje honoraria dla prelegenta od firm AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer i Sanprobi, finansowanie przejazdów przez firmę AstraZeneca oraz jest członkiem komitetu doradczego firmy AstraZeneca; Ilona Kurnatowska otrzymuje honoraria dla prelegenta, finansowanie przejazdów i uczestniczy w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim; Beata Naumnik otrzymuje honoraria dla prelegenta, finansowanie przejazdów i uczestniczy w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim; Michał Nowicki otrzymuje honoraria dla prelegenta od firm AstraZeneca i Boehringer Ingelheim; Leszek Tylicki deklaruje niewystępowanie konfliktu interesów; Agata Winiarska uczestniczy w badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmy AstraZeneca i Bayer; Magdalena Krajewska otrzymuje honoraria dla prelegenta i finansowanie przejazdów od firm AstraZeneca, Bayer i Boehringer Ingelheim.

1. 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, 5–14.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382(9888): 260–272, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](#), indexed in Pubmed: [23727169](#).
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey et al. 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, 709–733.
4. Anand S, Shivashankar R, Ali MK, et al. CARRS Investigators. Prevalence of chronic kidney disease in two major Indian cities and projections for associated cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 178–185, doi: [10.1038/ki.2015.58](#), indexed in Pubmed: [25786102](#).
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158765, doi: [10.1371/journal.pone.0158765](#), indexed in Pubmed: [27383068](#).
6. Zhang L, Wang F, Wang Li, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2012; 379(9818): 815–822, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](#), indexed in Pubmed: [22386035](#).
7. Gellert R, Durlik M, Małgorzewicz S. Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. *Forum Nefrol.* 2020, 13, 149–163.
8. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(1 Suppl 1): A6–A7, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.09.003](#), indexed in Pubmed: [31704083](#).
9. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(2): 267–275, doi: [10.1053/j.ajkd.2013.02.363](#), indexed in Pubmed: [23601954](#).
10. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis.

- Lancet. 2012; 380(9854): 1662–1673, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](#), indexed in Pubmed: [23013602](#).
11. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23): 2473–2483, doi: [10.1056/NEJMra054415](#), indexed in Pubmed: [16760447](#).
12. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004; 164(6): 659–663, doi: [10.1001/archinte.164.6.659](#), indexed in Pubmed: [15037495](#).
13. Carmena R, Ascaso JF, Redon J. Chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens*. 2020; 38(11): 2110–2121, doi: [10.1097/HJH.0000000000002506](#), indexed in Pubmed: [32649622](#).
14. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2103–2116, doi: [10.1056/NEJMoa1511939](#), indexed in Pubmed: [26551272](#).
15. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. SPRINT Research Group. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(9): 2812–2823, doi: [10.1681/ASN.2017020148](#), indexed in Pubmed: [28642330](#).
16. Obi Y, Kalantar-Zadeh K, Shintani A, et al. Estimated glomerular filtration rate and the risk-benefit profile of intensive blood pressure control amongst nondiabetic patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Intern Med*. 2018; 283(3): 314–327, doi: [10.1111/joim.12701](#), indexed in Pubmed: [29044764](#).
17. Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(2), doi: [10.1161/JAHA.116.004536](#), indexed in Pubmed: [28159816](#).
18. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension*. 2022; 79(1): 4–11, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434](#), indexed in Pubmed: [34784720](#).
19. Chen Z, Mo J, Xu J, et al. Effect of Low Diastolic Blood Pressure to Cardiovascular Risk in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attacks Under Different Systolic Blood Pressure Levels. *Front Neurol*. 2020; 11: 356, doi: [10.3389/fneur.2020.00356](#), indexed in Pubmed: [32536899](#).
20. Franklin SS, Gokhale SS, Chow VH, et al. Does low diastolic blood pressure contribute to the risk of recurrent hypertensive cardiovascular disease events? The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2015; 65(2): 299–305, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04581](#), indexed in Pubmed: [25421982](#).
21. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019; 381(3): 243–251, doi: [10.1056/NEJMoa1803180](#), indexed in Pubmed: [31314968](#).
22. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, et al. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med*. 2017; 130(6): 707–719.e8, doi: [10.1016/j.amjmed.2017.01.004](#), indexed in Pubmed: [28109971](#).
23. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013; 185(11): 949–957, doi: [10.1503/cmaj.121468](#), indexed in Pubmed: [23798459](#).
24. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9463): 939–946, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)71082-5](#), indexed in Pubmed: [15766995](#).
25. Ku E, McCulloch CE, Inker LA, et al. Intensive BP Control in Patients with CKD and Risk for Adverse Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2023; 34(3): 385–393, doi: [10.1681/ASN.0000000000000072](#), indexed in Pubmed: [36735510](#).
26. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(2): 306–313, doi: [10.1681/ASN.V72306](#), indexed in Pubmed: [8785401](#).
27. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, et al. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol*. 2007; 27(5): 565–571, doi: [10.1016/j.semnephrol.2007.07.007](#), indexed in Pubmed: [17868794](#).
28. Slagman MCJ, Waanders F, Hemmelder MH, et al. HOLLAND Nephrology Study Group. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; 343: d4366, doi: [10.1136/bmj.d4366](#), indexed in Pubmed: [21791491](#).
29. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2): CD010070, doi: [10.1002/14651858.CD010070.pub2](#), indexed in Pubmed: [25691262](#).
30. Burnier M. Sodium intake and progression of chronic kidney disease—has the time finally come to do the impossible: a prospective randomized controlled trial? *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36(3): 381–384, doi: [10.1093/ndt/gfaa120](#), indexed in Pubmed: [32980869](#).
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102, S1–S127.
32. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(3): 441–451, doi: [10.1053/j.ajkd.2009.09.014](#), indexed in Pubmed: [19962808](#).
33. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997; 127(5): 337–345, doi: [10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00001](#), indexed in Pubmed: [9273824](#).
34. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334(15): 939–945, doi: [10.1056/NEJM199604113341502](#), indexed in Pubmed: [8596594](#).

35. Burnier M, Lin S, Ruilope L, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on blood pressure and renal function in patients with concomitant hypertension and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Press.* 2019; 28(6): 358–374, doi: [10.1080/08037051.2019.1644155](https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1644155), indexed in Pubmed: 31392910.
36. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134(8): 629–636, doi: [10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007), indexed in Pubmed: 11304102.
37. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation.* 2004; 110(24): 3667–3673, doi: [10.1161/01.CIR.0000149806.01354.BF](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000149806.01354.BF), indexed in Pubmed: 15569840.
38. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, et al. Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation.* 2006; 114(1): 26–31, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592733](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592733), indexed in Pubmed: 16801465.
39. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10): 2766–2772, doi: [10.1681/ASN.2007020256](https://doi.org/10.1681/ASN.2007020256), indexed in Pubmed: 17804673.
40. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(5): 728–741, doi: [10.1053/j.ajkd.2015.10.011](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011), indexed in Pubmed: 26597926.
41. Hou FF, Xie Di, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(6): 1889–1898, doi: [10.1681/ASN.2006121372](https://doi.org/10.1681/ASN.2006121372), indexed in Pubmed: 17494885.
42. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20(1): 18–33, doi: [10.1016/s0272-6386\(12\)80313-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80313-1), indexed in Pubmed: 1621675.
43. Kim H, Cho S, Lee H, et al. Korea hypertension fact sheet 2020: analysis of nationwide population-based data. *Clinical Hypertension.* 2021; 27(1), doi: [10.1186/s40885-021-00166-2](https://doi.org/10.1186/s40885-021-00166-2).
44. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288, 2421–2431.
45. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018, 39, 3021–3104.
46. Zanchi A, Brunner H, Waeber B, et al. Renal haemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. *Journal of Hypertension.* 1995; 13(12): 1363–1376, doi: [10.1097/00004872-199512000-00002](https://doi.org/10.1097/00004872-199512000-00002).
47. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9721): 1173–1181, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0), indexed in Pubmed: 20170948.
48. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa0806182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182), indexed in Pubmed: 19052124.
49. Cho M, Choi CY, Choi YJ, et al. Clinical outcomes of renin angiotensin system inhibitor-based dual antihypertensive regimens in chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 5727, doi: [10.1038/s41598-023-32266-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-32266-4), indexed in Pubmed: 37029191.
50. Beretta-Piccoli C, Weidmann P, De Châtel R, et al. Hypertension associated with early stage kidney disease. Complementary roles of circulating renin, the body sodium/volume state and duration of hypertension. *Am J Med.* 1976; 61(5): 739–747, doi: [10.1016/0002-9343\(76\)90155-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90155-8), indexed in Pubmed: 984072.
51. Wilcox CS, Diuretics. In: Brenner BM, Rector FC. *The Kidney.* W. B. Saunders Co., Ltd.: Philadelphia, PA, USA, 1991; vol. 199, 2123–2148.
52. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, et al. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14(1): 32–37, doi: [10.1111/j.1751-7176.2011.00564.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00564.x), indexed in Pubmed: 22235821.
53. Sinha AD, Agarwal R. Thiazides are useful agents in CKD. *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10(4): 288–289, doi: [10.1016/j.jash.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.02.006), indexed in Pubmed: 26987648.
54. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(27): 2507–2519, doi: [10.1056/NEJMoa2110730](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110730), indexed in Pubmed: 34739197.
55. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339(6): 387–395, doi: [10.1056/NEJM199808063390607](https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390607), indexed in Pubmed: 9691107.
56. Ravioli S, Bahmad S, Funk GC, et al. Risk of Electrolyte Disorders, Syncope, and Falls in Patients Taking Thiazide Diuretics: Results of a Cross-Sectional Study. *Am J Med.* 2021; 134(9): 1148–1154, doi: [10.1016/j.amjmed.2021.04.007](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.04.007), indexed in Pubmed: 33974908.
57. Palmer BF, Clegg DJ. Altered Prostaglandin Signaling as a Cause of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(6): 769–771, doi: [10.1053/j.ajkd.2017.11.026](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.026), indexed in Pubmed: 29501264.
58. Currie G, Taylor AHM, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 127, doi: [10.1186/s12882-016-0337-0](https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0), indexed in Pubmed: 27609359.
59. Chung EYm, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10(10): CD007004, doi: [10.1002/14651858.CD007004.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4), indexed in Pubmed: 33107592.
60. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. 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(10008): 2059–2068, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3), indexed in Pubmed: [26414968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414968/).
61. Surma S, Adamczak M. Zaburzenia gospodarki potasowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Choroby Serca i Naczyń*. 2021; 18(1): 1–19, doi: [10.5603/chsin.2021.0001](https://doi.org/10.5603/chsin.2021.0001).
 62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. on behalf of the FIDELIO-DKD study investigators, FIDELIO-DKD study investigators. 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): 333–344, doi: [10.1159/000503713](https://doi.org/10.1159/000503713), indexed in Pubmed: [31655812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655812/).
 63. Pitt B, Flippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385(24): 2252–2263, doi: [10.1056/NEJMoa2110956](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956), indexed in Pubmed: [34449181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449181/).
 64. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992; 327(27): 1912–1918, doi: [10.1056/NEJM199212313272704](https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272704), indexed in Pubmed: [1454086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1454086/).
 65. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, et al. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7): 563–572, doi: [10.1016/j.jacc.2007.04.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.060), indexed in Pubmed: [17692739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692739/).
 66. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 70(11): 1905–1913, doi: [10.1038/sj.ki.5001835](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001835), indexed in Pubmed: [17021610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021610/).
 67. Yildiz A, Hursit M, Celik AV, et al. Doxazosin, but not amlodipine decreases insulin resistance in patients with chronic renal failure: a prospective, randomized-controlled study. *Clin Nephrol*. 2002; 58(6): 405–410, doi: [10.5414/cnp58405](https://doi.org/10.5414/cnp58405), indexed in Pubmed: [12508961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12508961/).
 68. Erley CM, Haefele U, Heyne N, et al. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different anti-hypertensive drugs. *Hypertension*. 1993; 21(6 Pt 1): 810–815, doi: [10.1161/01.hyp.21.6.810](https://doi.org/10.1161/01.hyp.21.6.810), indexed in Pubmed: [8500862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500862/).
 69. Mori Y, Matsubara H, Nose A, et al. Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res*. 2001; 24(4): 359–363, doi: [10.1291/hypres.24.359](https://doi.org/10.1291/hypres.24.359), indexed in Pubmed: [11510747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510747/).
 70. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, et al. New Aspects in the Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease not on Renal Replacement Therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022; 29(2): 125–135, doi: [10.1007/s40292-021-00495-1](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00495-1), indexed in Pubmed: [34910287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910287/).
 71. Krieger E, Drager L, Giorgi D, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018; 71(4): 681–690, doi: [10.1161/hypertensionaha.117.10662](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10662).
 72. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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 Lancet*. 1997; 349(9069): 1857–1863, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)11445-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)11445-8).
 73. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006; 354(2): 131–140, doi: [10.1056/NEJMoa053107](https://doi.org/10.1056/NEJMoa053107), indexed in Pubmed: [16407508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407508/).
 74. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol*. 2002; 22(4): 356–362, doi: [10.1159/000065227](https://doi.org/10.1159/000065227), indexed in Pubmed: [12169868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169868/).
 75. Cinotti GA, Zucchelli PC. Collaborative Study Group. Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(5): 961–966, doi: [10.1093/ndt/16.5.961](https://doi.org/10.1093/ndt/16.5.961), indexed in Pubmed: [11328901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11328901/).
 76. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int*. 1994; 45(3): 861–867, doi: [10.1038/ki.1994.113](https://doi.org/10.1038/ki.1994.113), indexed in Pubmed: [8196289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8196289/).
 77. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int*. 2014; 85(3): 536–546, doi: [10.1038/ki.2013.355](https://doi.org/10.1038/ki.2013.355), indexed in Pubmed: [24048382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048382/).
 78. Fogo AB. Regression lines in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(11): 2990–2991, doi: [10.1097/01.asn.0000097862.14805.06](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000097862.14805.06), indexed in Pubmed: [14569113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569113/).
 79. Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int*. 1998; 54(5): 1570–1580, doi: [10.1046/j.1523-1755.1998.00164.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00164.x), indexed in Pubmed: [9844133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9844133/).
 80. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supra-maximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4): 893–900, doi: [10.1681/ASN.2008040416](https://doi.org/10.1681/ASN.2008040416), indexed in Pubmed: [19211712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211712/).
 81. Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(6): 1074–1079, doi: [10.1053/j.ajkd.2005.08.034](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.034), indexed in Pubmed: [16310573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310573/).
 82. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, et al. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13), doi: [10.3390/ijms21134744](https://doi.org/10.3390/ijms21134744), indexed in Pubmed: [32635265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635265/).
 83. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(4): 1202–1212, doi: [10.1681/ASN.2015010022](https://doi.org/10.1681/ASN.2015010022), indexed in Pubmed: [26382905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26382905/).
 84. D'Elia L, Rossi G, Schiano di Cola M, et al. Meta-Analysis of the Effect of Dietary Sodium Restriction with or without Concomitant Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Inhibiting Treatment on Albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(9): 1542–1552, doi: [10.2215/CJN.09110914](https://doi.org/10.2215/CJN.09110914), indexed in Pubmed: [26240299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240299/).
 85. Stewen P, Mervaala E, Karppanen H, et al. Sodium load increases renal angiotensin type 1 receptors and decreases bradykinin type 2 receptors. *Hypertens Res*. 2003; 26(7): 583–589, doi: [10.1291/hypres.26.583](https://doi.org/10.1291/hypres.26.583), indexed in Pubmed: [12924627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924627/).
 86. Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-an-

- giotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2017; 91(3): 683–690, doi: [10.1016/j.kint.2016.09.038](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.038), indexed in Pubmed: [27927602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927602/).
87. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6, e005428.
88. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99, S1–S87.
89. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Conference Participants. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020; 97(1): 42–61, doi: [10.1016/j.kint.2019.09.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018), indexed in Pubmed: [31706619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706619/).
90. Mann JFE, Schmieder RE, Dyal L, et al. TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151(1): 1–10, W1, doi: [10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00122](https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00122), indexed in Pubmed: [19451556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451556/).
91. Strippoli GFM, Craig M, Schena FP, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(10): 3081–3091, doi: [10.1681/ASN.2004080634](https://doi.org/10.1681/ASN.2004080634), indexed in Pubmed: [16135776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135776/).
92. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol.* 2003; 93(1): P3–13, doi: [10.1159/000066656](https://doi.org/10.1159/000066656), indexed in Pubmed: [12411725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12411725/).
93. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol.* 2012; 25(6): 900–910, doi: [10.5301/jn.5000134](https://doi.org/10.5301/jn.5000134), indexed in Pubmed: [22684647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684647/).
94. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, et al. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(12): 3977–3982, doi: [10.1093/ndt/gfp511](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp511), indexed in Pubmed: [19820248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19820248/).
95. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(5): 718–726, doi: [10.1001/jamainternmed.2020.0193](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0193), indexed in Pubmed: [32150237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150237/).
96. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(2): 424–435, doi: [10.1681/ASN.2020050682](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050682), indexed in Pubmed: [33372009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372009/).
97. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022; 387(22): 2021–2032, doi: [10.1056/NEJMoa2210639](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210639), indexed in Pubmed: [36326117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36326117/).
98. Laverman GD, Navis G, Henning RH, et al. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int.* 2002; 62(3): 1020–1025, doi: [10.1046/j.1523-1755.2002.00536.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00536.x), indexed in Pubmed: [12164886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164886/).
99. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(1): 18–25, doi: [10.1053/ajkd.2001.25176](https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.25176), indexed in Pubmed: [11431176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431176/).
100. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9638): 547–553, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2), indexed in Pubmed: [18707986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707986/).
101. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022; 80(5): 658–666, doi: [10.1053/j.ajkd.2022.04.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.04.016), indexed in Pubmed: [36057467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36057467/).
102. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(3): 486–493, doi: [10.1053/j.ajkd.2008.02.297](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.297), indexed in Pubmed: [18423812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423812/).
103. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, et al. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(2): 256–262, doi: [10.2215/CJN.01040905](https://doi.org/10.2215/CJN.01040905), indexed in Pubmed: [17699214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699214/).
104. Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, et al. ROTATE-3 study group, ROTATE-3 study group members. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022; 33(8): 1569–1580, doi: [10.1681/ASN.2022020207](https://doi.org/10.1681/ASN.2022020207), indexed in Pubmed: [35440501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440501/).
105. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIDELITY-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(6): 474–484, doi: [10.1093/eurheartj/ehab777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777), indexed in Pubmed: [35023547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35023547/).
106. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–1446, doi: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816), indexed in Pubmed: [32970396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/).
107. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(10): 1700–1711, doi: [10.1093/ndt/gfaa234](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234), indexed in Pubmed: [32862232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862232/).
108. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
109. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(9): 2352–2361, doi: [10.1681/ASN.2021020167](https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167), indexed in Pubmed: [34272327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272327/).

110. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(2): 117–127, doi: [10.1056/NEJMoa2204233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233), indexed in Pubmed: [36331190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331190/).
111. Cherney D, Ferrannini E, Umpierrez G, et al. Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021; 23(12): 2632–2642, doi: [10.1111/dom.14513](https://doi.org/10.1111/dom.14513).
112. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377, 2181–2192.
113. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: Collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022, 400, 1788–1801.
114. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–1461, doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038), indexed in Pubmed: [34449189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449189/).
115. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(15): 1413–1424, doi: [10.1056/nejmoa2022190](https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190).
116. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(21): 1995–2008, doi: [10.1056/nejmoa1911303](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303).
117. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020; 396(10254): 819–829, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9), indexed in Pubmed: [32877652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877652/).
118. Solomon S, McMurray J, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(12): 1089–1098, doi: [10.1056/nejmoa2206286](https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286).
119. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: A pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur. Heart J*. 2021, 42, 1216–1227.
120. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021; 143(4): 310–321, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685), indexed in Pubmed: [33095032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095032/).
121. Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia*. 2022; 65(7): 1085–1097, doi: [10.1007/s00125-022-05694-6](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05694-6), indexed in Pubmed: [35445820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445820/).
122. Lim JH, Kwon S, Jeon Y, et al. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022; 106(9): e404–e412, doi: [10.1097/TP.0000000000004228](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004228), indexed in Pubmed: [35768908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35768908/).
123. Lin Y, Mok M, Harrison J, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in solid organ transplant recipients with pre-existing type 2 or post-transplantation diabetes mellitus: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023; 37(1): 100729, doi: [10.1016/j.trre.2022.100729](https://doi.org/10.1016/j.trre.2022.100729), indexed in Pubmed: [36427372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36427372/).
124. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021; 100(1): 215–224, doi: [10.1016/j.kint.2021.03.033](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033), indexed in Pubmed: [33878338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33878338/).
125. Wheeler DC, Jongs N, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37(9): 1647–1656, doi: [10.1093/ndt/gfab335](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335), indexed in Pubmed: [34850160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850160/).
126. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(8): 1278–1280, doi: [10.2215/CJN.02480221](https://doi.org/10.2215/CJN.02480221), indexed in Pubmed: [33879500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879500/).
127. Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators, Members of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33(11): 2094–2107, doi: [10.1681/ASN.2022030306](https://doi.org/10.1681/ASN.2022030306), indexed in Pubmed: [35977807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977807/).
128. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation*. 2022; 145(19): 1460–1470, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736), indexed in Pubmed: [35394821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394821/).
129. Raphael KL, Zhang Y, Ying J, et al. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(10): 648–654, doi: [10.1111/nep.12315](https://doi.org/10.1111/nep.12315), indexed in Pubmed: [25066359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066359/).
130. Skiba K, Gojowy D, Szotowska M, et al. Metabolic acidosis in kidney transplant recipients. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2018, 128, 587–593.
131. Inker LA, Coresh J, Levey AS, et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(12): 2322–2331, doi: [10.1681/ASN.2010111181](https://doi.org/10.1681/ASN.2010111181), indexed in Pubmed: [21965377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965377/).
132. Kuczerka P, Ciaston-Mogilska D, Osizlo B, et al. The Prevalence of Metabolic Acidosis in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease: Single-Centre Study. *Kidney Blood Press Res*. 2020; 45(6): 863–872, doi: [10.1159/000508980](https://doi.org/10.1159/000508980), indexed in Pubmed: [33070125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070125/).
133. Cook EE, Davis J, Israni R, et al. Prevalence of Metabolic Acidosis Among Patients with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia. *Adv Ther*. 2021; 38(10): 5238–5252, doi: [10.1007/s12325-021-01886-5](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01886-5), indexed in Pubmed: [34471991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34471991/).
134. Vincent-Johnson A, Scialla JJ. Importance of Metabolic Acidosis as a Health Risk in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022; 29(4): 329–336, doi: [10.1053/j.ackd.2022.05.002](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2022.05.002), indexed in Pubmed: [36175070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175070/).
135. Adamczak M, Surma S. Metabolic Acidosis in Patients with CKD: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Kidney Dis.*, 7, 452–467.
136. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. CRIC Investigators. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal

- Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(4): 670–678, doi: [10.1053/j.ajkd.2013.01.017](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.01.017), indexed in Pubmed: [23489677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489677/).
137. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(5): 1207–1213, doi: [10.1093/ndt/gfs609](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs609), indexed in Pubmed: [23348878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348878/).
 138. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019; 74(2): 263–275, doi: [10.1053/j.ajkd.2019.01.036](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.036), indexed in Pubmed: [31036389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036389/).
 139. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(9): 2075–2084, doi: [10.1681/ASN.2008111205](https://doi.org/10.1681/ASN.2008111205), indexed in Pubmed: [19608703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608703/).
 140. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. UBI Study Group. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol.* 2019; 32(6): 989–1001, doi: [10.1007/s40620-019-00656-5](https://doi.org/10.1007/s40620-019-00656-5), indexed in Pubmed: [31598912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598912/).
 141. Hultin S, Hood C, Campbell KL, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Effects of Bicarbonate Therapy on Kidney Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(3): 695–705, doi: [10.1016/j.ekir.2020.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.019), indexed in Pubmed: [33732984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732984/).
 142. Luft FC, Zemmel MB, Sowers JA, et al. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens.* 1990; 8(7): 663–670, doi: [10.1097/00004872-199007000-00010](https://doi.org/10.1097/00004872-199007000-00010), indexed in Pubmed: [2168457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2168457/).
 143. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO₃ and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1975; 56(2): 414–419, doi: [10.1172/JCI108107](https://doi.org/10.1172/JCI108107), indexed in Pubmed: [1150879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1150879/).
 144. Mathur VS, Bushinsky DA, Inker L, et al. Design and population of the VALOR-CKD study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of veverimer in slowing progression of chronic kidney disease in patients with metabolic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023; 38(6): 1448–1458, doi: [10.1093/ndt/gfac289](https://doi.org/10.1093/ndt/gfac289), indexed in Pubmed: [36331426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331426/).
 145. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, et al. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(6): 1308–1316, doi: [10.1093/ajcn/76.6.1308](https://doi.org/10.1093/ajcn/76.6.1308), indexed in Pubmed: [12450898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12450898/).
 146. Scialla JJ, Anderson CAM. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(2): 141–149, doi: [10.1053/j.ackd.2012.11.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.11.001), indexed in Pubmed: [23439373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439373/).
 147. Goraya N, Simoni J, Jo C, et al. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81(1): 86–93, doi: [10.1038/ki.2011.313](https://doi.org/10.1038/ki.2011.313), indexed in Pubmed: [21881553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21881553/).
 148. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014; 86(5): 1031–1038, doi: [10.1038/ki.2014.83](https://doi.org/10.1038/ki.2014.83), indexed in Pubmed: [24694986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694986/).
 149. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(3): 371–381, doi: [10.2215/CJN.02430312](https://doi.org/10.2215/CJN.02430312), indexed in Pubmed: [23393104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393104/).
 150. Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: a primer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22(4): 297–305, doi: [10.1053/j.ackd.2015.04.001](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.04.001), indexed in Pubmed: [26088074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088074/).
 151. Radhakrishnan Y, Duriseti P, Chebib FT. Management of autosomal dominant polycystic kidney disease in the era of disease-modifying treatment options. *Kidney Res Clin Pract.* 2022; 41(4): 422–431, doi: [10.23876/j.krccp.21.309](https://doi.org/10.23876/j.krccp.21.309), indexed in Pubmed: [35354242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35354242/).
 152. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: Consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022; 37, 825–839.
 153. Raina R, Houry A, Rath P, et al. Clinical Utility and Tolerability of Tolvaptan in the Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Drug Healthc Patient Saf.* 2022; 14: 147–159, doi: [10.2147/DHPS.S338050](https://doi.org/10.2147/DHPS.S338050), indexed in Pubmed: [36105663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36105663/).
 154. Blair HA. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs.* 2019; 79(3): 303–313, doi: [10.1007/s40265-019-1056-1](https://doi.org/10.1007/s40265-019-1056-1), indexed in Pubmed: [30689194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689194/).
 155. Liebau MC, Mekahli D, Perrone R, et al. Polycystic Kidney Disease Drug Development: A Conference Report. *Kidney Med.* 2023; 5(3): 100596, doi: [10.1016/j.xkme.2022.100596](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100596), indexed in Pubmed: [36698747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36698747/).
 156. Afsar B, Afsar RE, Demiray A, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibition in polycystic kidney disease: fact or fiction. *Clin Kidney J.* 2022; 15(7): 1275–1283, doi: [10.1093/ckj/sfac029](https://doi.org/10.1093/ckj/sfac029), indexed in Pubmed: [35756735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35756735/).
 157. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008; 372(9647): 1427–1435, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61589-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61589-5), indexed in Pubmed: [18940466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18940466/).
 158. Li Xi, Ren X, Zhang Y, et al. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 1025740, doi: [10.3389/fphar.2022.1025740](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1025740), indexed in Pubmed: [36386210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36386210/).
 159. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(1): 91–97, doi: [10.20452/pamw.15117](https://doi.org/10.20452/pamw.15117), indexed in Pubmed: [31868861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868861/).
 160. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019; 79(5): 543–554, doi: [10.1007/s40265-019-01090-4](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4), indexed in Pubmed: [30875019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875019/).
 161. Palaiodimos L, Kokotis P, Zompola C, et al. Fabry Disease: Current and Novel Therapeutic Strategies. A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol.* 2023; 21(3): 440–456, doi: [10.2174/1570159X20666220601124117](https://doi.org/10.2174/1570159X20666220601124117), indexed in Pubmed: [35652398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35652398/).
 162. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, et al. Global reach of over 20 years of experience in the patient-centered Fabry Registry: Advancement of Fabry disease expertise and dissemination of real-world evidence to the Fabry community. *Mol Genet Metab.* 2023; 139(3): 107603, doi: [10.1016/j.ymgme.2023.107603](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107603), indexed in Pubmed: [37236007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236007/).

163. Cybulla M, Nicholls K, Feriozzi S, et al. FOS Study Group. Renoprotective Effect of Agalsidase Alfa: A Long-Term Follow-Up of Patients with Fabry Disease. *J Clin Med*. 2022; 11(16), doi: [10.3390/jcm11164810](https://doi.org/10.3390/jcm11164810), indexed in Pubmed: [36013057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36013057/).
164. Perretta F, Jaurretche S. Fabry Disease: Switch from Enzyme Replacement Therapy to Oral Chaperone Migalastat: What Do We Know Today? *Healthcare (Basel)*. 2023; 11(4), doi: [10.3390/healthcare11040449](https://doi.org/10.3390/healthcare11040449), indexed in Pubmed: [36832983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36832983/).
165. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022; 137(1-2): 49–61, doi: [10.1016/j.ymgme.2022.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010), indexed in Pubmed: [35926321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926321/).
166. Shaikh, H.; Hashmi, M.F.; Aeddula, N.R. Anemia of Chronic Renal Disease. 20 November 2022. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/> (19 February 2023).
167. Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(11): 696–707, doi: [10.1038/s41581-022-00616-6](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6), indexed in Pubmed: [36104509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36104509/).
168. Yan MT, Chao CT, Lin SH. Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18), doi: [10.3390/ijms221810084](https://doi.org/10.3390/ijms221810084), indexed in Pubmed: [34576247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34576247/).
169. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2071–2084, doi: [10.1056/NEJMoa062276](https://doi.org/10.1056/NEJMoa062276), indexed in Pubmed: [17108342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17108342/).
170. Elliott S, Tomita D, Endre Z. Erythropoiesis stimulating agents and reno-protection: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 14, doi: [10.1186/s12882-017-0438-4](https://doi.org/10.1186/s12882-017-0438-4), indexed in Pubmed: [28077085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077085/).
171. Hirota, K. HIF- Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Bio-medicines*. 2021 9, 468.
172. Macdougall IC. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors: ready for primetime? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022; 31(5): 399–405, doi: [10.1097/MNH.0000000000000813](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000813), indexed in Pubmed: [35894273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35894273/).
173. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages. *Eur J Pharmacol*. 2021; 912: 174583, doi: [10.1016/j.ejphar.2021.174583](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174583), indexed in Pubmed: [34678238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678238/).
174. Yang H, Wu Y, Cheng M, et al. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia-induced acute kidney injury via improving CD73 and decreasing AIM2 inflammasome activation. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38(4): 858–875, doi: [10.1093/ndt/gfac308](https://doi.org/10.1093/ndt/gfac308), indexed in Pubmed: [36413468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413468/).
175. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl*. 2017, 7, 1–59.
176. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, et al. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(20), doi: [10.3390/ijms232012223](https://doi.org/10.3390/ijms232012223), indexed in Pubmed: [36293076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36293076/).
177. Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*. 2022; 14(15), doi: [10.3390/nu14153009](https://doi.org/10.3390/nu14153009), indexed in Pubmed: [35893866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893866/).
178. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, et al. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013; 165(5): 655–64, 664.e1, doi: [10.1016/j.ahj.2013.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.014), indexed in Pubmed: [23622902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622902/).
179. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016; 90(6): 1184–1190, doi: [10.1016/j.kint.2016.06.041](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.041), indexed in Pubmed: [27653840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653840/).
180. Abbas F, Coyne DW. Limited usefulness of calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2019; 38(2): 141–144, doi: [10.23876/j.krcp.19.041](https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.041), indexed in Pubmed: [31189220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189220/).
181. Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C. Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 790513, doi: [10.3389/fmed.2021.790513](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.790513), indexed in Pubmed: [34950686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950686/).
182. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1): 50–62, doi: [10.2215/CJN.03940510](https://doi.org/10.2215/CJN.03940510), indexed in Pubmed: [20876671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876671/).
183. Cheng S, Coyne D. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2(3): 297–301, doi: [10.2147/tcrm.2006.2.3.297](https://doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.3.297), indexed in Pubmed: [18360604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360604/).
184. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(2): 263–276, doi: [10.1053/j.ajkd.2005.10.007](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.007), indexed in Pubmed: [16431255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16431255/).
185. Hu X, Shang J, Yuan W, et al. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease : A meta-analysis. *Herz*. 2018; 43(6): 518–528, doi: [10.1007/s00059-017-4605-y](https://doi.org/10.1007/s00059-017-4605-y), indexed in Pubmed: [28835982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835982/).
186. Pergola PE. Phosphate Frustration: Treatment Options to Complement Current Therapies. *Int J Nephrol*. 2022; 2022: 9457440, doi: [10.1155/2022/9457440](https://doi.org/10.1155/2022/9457440), indexed in Pubmed: [36045900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36045900/).
187. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(8): 1407–1415, doi: [10.1681/ASN.2012030223](https://doi.org/10.1681/ASN.2012030223), indexed in Pubmed: [22822075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22822075/).
188. Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(6): 975–991, doi: [10.1007/s00467-018-4005-4](https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4), indexed in Pubmed: [30105414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105414/).
189. Tamay-Cach F, Quintana-Pérez JC, Trujillo-Ferrara JG, et al. A review of the impact of oxidative stress and some antioxidant therapies on renal damage. *Ren Fail*. 2016; 38(2): 171–175, doi: [10.3109/0886022X.2015.1120097](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1120097), indexed in Pubmed: [26643776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643776/).
190. Casanova AG, López-Hernández FJ, Vicente-Vicente L, et al. Are Antioxidants Useful in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease? *Antioxidants (Basel)*. 2021;

10(11), doi: [10.3390/antiox10111669](https://doi.org/10.3390/antiox10111669), indexed in PubMed: [34829540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829540/).

191. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 3599–3726.
192. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022; 65(12): 1925–1966, doi: [10.1007/s00125-022-05787-2](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2), indexed in PubMed: [36151309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36151309/).

Oświadczenie/Uwagi wydawcy: Stwierdzenia, opinie i dane zawarte we wszystkich publikacjach pochodzą wyłącznie od poszczególnych autorów i współautorów, a nie od MDPI i/lub redaktora(ów). MDPI i/lub redaktor(rzy) nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek obrażenia osób lub mienia wynikające z pomysłów, metod, instrukcji lub produktów, o których mowa w treści publikacji.