

## Farmakoterapia opóźniająca progresję przewlekłej choroby nerek

### *Pharmacotherapy delaying the progression of chronic kidney disease*

Jan Linkiewicz<sup>1</sup>, Oliwia Król<sup>1</sup>, Michał Siwek<sup>1</sup>, Miłosz Miedziaszczyk<sup>2</sup>,  
Ilona Idasiak-Piechocka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Transplantacji i Chorób Nerek. Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest chorobą cywilizacyjną, na którą w Polsce choruje ponad 4 miliony ludzi. Jej przebieg prowadzi do postępującej i nieodwracalnej utraty funkcji nerek i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego obejmującego dializoterapię lub przeszczepienie nerki. PChN wiąże się z ryzykiem licznych powikłań i pogarsza przebieg często współwystępujących z nią chorób, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroby sercowo-naczyniowe. Dlatego istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i zastosowanie leków zwalniających postęp choroby w kierunku schyłkowej niewydolności nerek i tym samym wydłużających czas przeżycia całkowitego chorych bez konieczności leczenia dializacyjnego. Dotychczas główną rolę w farmakoterapii PChN odgrywały leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone*; RAA) – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*; ACEI). Ostatnie lata przyniosły zdecydowany przełom dotyczący możliwości terapii PChN związany z wprowadzeniem i zarejestrowaniem nowych leków takich jak flozyny – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*; SGLT2) oraz finerenon – niesteroidowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego. Wyżej wymienione grupy mają udokumentowaną skuteczność w spowalnianiu progresji PChN i są rekomendowane w leczeniu pacjentów w okresie przeddializacyjnym. (*Farm Współ* 2024; 17: 77-84) doi: 10.53139/FW.20241710

*Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory SGLT2, finerenon*

### Abstract

Chronic kidney disease is a lifestyle disease that affects over 4 million people in Poland. Its course leads to a progressive and irreversible loss of kidney function and the need to start renal replacement therapy, including dialysis or kidney transplantation. CKD is associated with the risk of numerous complications and worsens the course of frequently co-occurring diseases, such as diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. Therefore, it is essential to diagnose the disease early and use drugs that slow the progression of the disease toward end-stage renal disease and thus extend the overall survival of patients without the need for dialysis treatment. So far, the primary role in the pharmacotherapy of CKD has been played by drugs that inhibit the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) – angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). Recent years have brought a significant breakthrough in CKD therapy related to introducing and registering new drugs such as flozins – sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors and finerenone – a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. The groups mentioned above have documented effectiveness in slowing down the progression of CKD and are recommended in treating patients during pre-dialysis period. (*Farm Współ* 2024; 17: 77-84) doi: 10.53139/FW.20241710

*Keywords: chronic kidney disease, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, SGLT2 inhibitors, finerenone*

## Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*; CKD) to nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu nerek utrzymujące się > 3 miesięcy i mające wpływ na zdrowie. PChN klasyfikuje się na podstawie przyczyny, kategorii wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*; GFR), (G1-G5) i kategorii albuminurii (A1-A3) [1]. Choroba charakteryzuje się nieodwracalnością oraz powolnym i postępującym pogorszeniem funkcji filtracyjnej nerek, która ostatecznie prowadzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (stadium 5 PChN). Współistnienie PChN z innymi jednostkami chorobowymi zwiększa ryzyko ich powikłań i śmiertelność związaną przede wszystkim z patologią układu sercowo-naczyniowego [2,3]. PChN obok cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy otyłości jest chorobą cywilizacyjną [4]. W Polsce jest około 4 miliony chorych z PChN. Są to dane szacunkowe, co związane jest z faktem, że chorzy diagnozowani są dopiero w późniejszych fazach choroby. PChN jest problemem istotnym klinicznie jako druga do częstości, po nadciśnieniu tętniczym, choroba przewlekła w Polsce [5]. Leczenie PChN ma na celu przede wszystkim opóźnienie postępu choroby i zmniejszenie ryzyka zgonu, którego najczęstszą przyczyną są powikłania sercowo-naczyniowe [6]. W pracy omówiono grupy leków wykazujące spowalniający wpływ na progresję przewlekłej choroby nerek takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*; SGLT2) – flozyny, a także zarejestrowany ostatnio niesteroidowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego – finerenon, które mogą stanowić istotny element leczenia tej choroby.

## Inhibitory konwertazy angiotensyny

Mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*; ACEI) oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (ang. *angiotensin II type 1 receptor blockers*; ARBs) polega na oddziaływaniu na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Układ RAA jest odpowiedzialny za produkcję reniny w aparacie przykłębuszkowym nerek. Wytwarzany w wątrobie angiotensynogen jest przekształcany w angiotensynę I, pod wpływem reniny. Enzym konwertujący angiotensynę przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, która działa poprzez receptor AT1, pobudzając zwężenie

naczyń (głównie zwężenie tętniczek odprowadzających kłębuszków nerkowych) oraz resorpcję zwrotną sodu w kanalikach proksymalnych nerki. Angiotensyna II, wpływając na receptor AT2 powoduje uwalnianie aldosteronu z kory nadnerczy, który z kolei reguluje poziom sodu i potasu w organizmie [7]. ACEI, blokując enzym konwertujący angiotensynę, uniemożliwiają przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, co w konsekwencji doprowadza do zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi [8]. ARBs z kolei blokują receptor dla angiotensyny II zapobiegając przyłączeniu się angiotensyny II, obniżają ciśnienie tętnicze krwi [9]. Jednym z mechanizmów spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek jest zapobieganie sklerotyzacji kłębuszków nerkowych poprzez obniżenie wewnątrz-kłębuszkowego ciśnienia krwi oraz zmniejszenie białkomoczu [10-13]. Według wytycznych KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ACEI są zalecane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy, szczególnie u tych z współistniejącym białkomoczem. Wytyczne sugerują również, że ACEI powinny być preferowanymi lekami u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i białkomoczem, nawet przy prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego krwi [11,14,15]. Stosowanie ACEI oraz ARBs u pacjentów niedializowanych wiąże się z dłuższym czasem przeżycia, zmniejszeniem częstotliwości zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [16]. Terapia przy użyciu ACEI wydłuża także czas przeżycia pacjentów z zaawansowaną chorobą cukrzycową nerek. Pomimo zaleceń stosowania ACEI u pacjentów z PChN często dochodzi do przerywania leczenia. Najczęściej wymienianymi powodami odstawienia ACEI są działania niepożądane, związane z ich stosowaniem: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, hiperkaliemia, niedociśnienie, kaszel oraz obrzęk naczynioruchowy [11]. Na podstawie badania retrospektywnego (n = 141252), stwierdzono, że odstawienie ACEI wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz progresji choroby do stadium 5 PChN. Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wzrosło dwukrotnie po odstawieniu ACEI a ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wzrosło o około 50% [17]. Z kolei u pacjentów dializowanych dłuższe stosowanie ACEI lub ARBs przed dializoterapią wiąże się z niższą śmiertelnością po niej [18]. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów (n = 1601) z niewydolnością serca (ang. *heart failure*; HF) współistniejącą z PChN, stosowanie ACEI wiązało się ze zmniejszoną

Tabela I. Wskazania do stosowania opisywanych grup leków u chorych z PChN zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych [21–23]

Table I. Indications for using the described drug groups in patients with CKD following the Summary of Product Characteristics [21–23]

Grupa leków	Mechanizm	Wskazanie w przewlekłej chorobie nerek
ACEI	hamowanie enzymu konwertazy angiotensyny, który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II	aktualnie brak wskazania dla leczenia przewlekłej choroby nerek, we wskazaniach: nefropatia cukrzycowa oraz inna z współistniejącym białkomoczem $\geq 3$ g/dobę
SGLT2	blokowanie kotransportera sodowo-glukozowego 2	przewlekła choroba nerek
Finerenon	blokowanie aktywacji receptora mineralokortykoidowego	przewlekła choroba nerek (z albuminurią) związana z cukrzycą typu 2

śmiertelnością. W grupie leczonej ACEI (n = 943) śmiertelność wynosiła 19,0%, natomiast w grupie bez ACEI (n = 658) wyniosła 33,6% [19]. Działanie nefroprotektoryjne związane było między innymi ze zmniejszeniem białkomoczu. Z drugiej strony należy też pamiętać, że powikłania sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonu chorych z PChN, dlatego bezpośrednie działanie kardioprotektoryjne ACEI będzie również przynosiło korzyści w tej grupie chorych nawet w sytuacji, gdy działanie nefroprotektoryjne nie będzie miało już takiego znaczenia [20]. W porównaniu z ARBs, ACEI w większym stopniu spowalniały progresję niewydolności nerek oraz charakteryzowały się mniejszym ryzykiem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny [14].

## Flozyny

Flozyny to grupa leków hipoglikemizujących, które działają w mechanizmie inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) [24]. Ekspresja kotransportera SGLT2 głównie ma miejsce w rąbku szczoteczki początkowego odcinka (segment S1) kanaliką proksymalnego nefronu [25]. Dochodzi tam do pierwszego etapu reabsorpcji glukozy z filtratu kłębuszkowego. SGLT2 transportuje cząsteczkę glukozy wraz z kationem sodowym przez błonę szczytową komórek kanaliką do ich wnętrza. Jest to proces napędzany gradientem chemicznym generowanym przez ATP-azę sodowo-potasową. W kolejnym etapie wchłaniania zwrotnego glukozy cząsteczka ta poprzez transporter glukozy GLUT2 przechodzi z nabłonka kanaliką proksymalnego przez błonę komórkową podstawno-boczną do przestrzeni śródmiąższowej i następnie do krążenia [26–28]. Każdego dnia

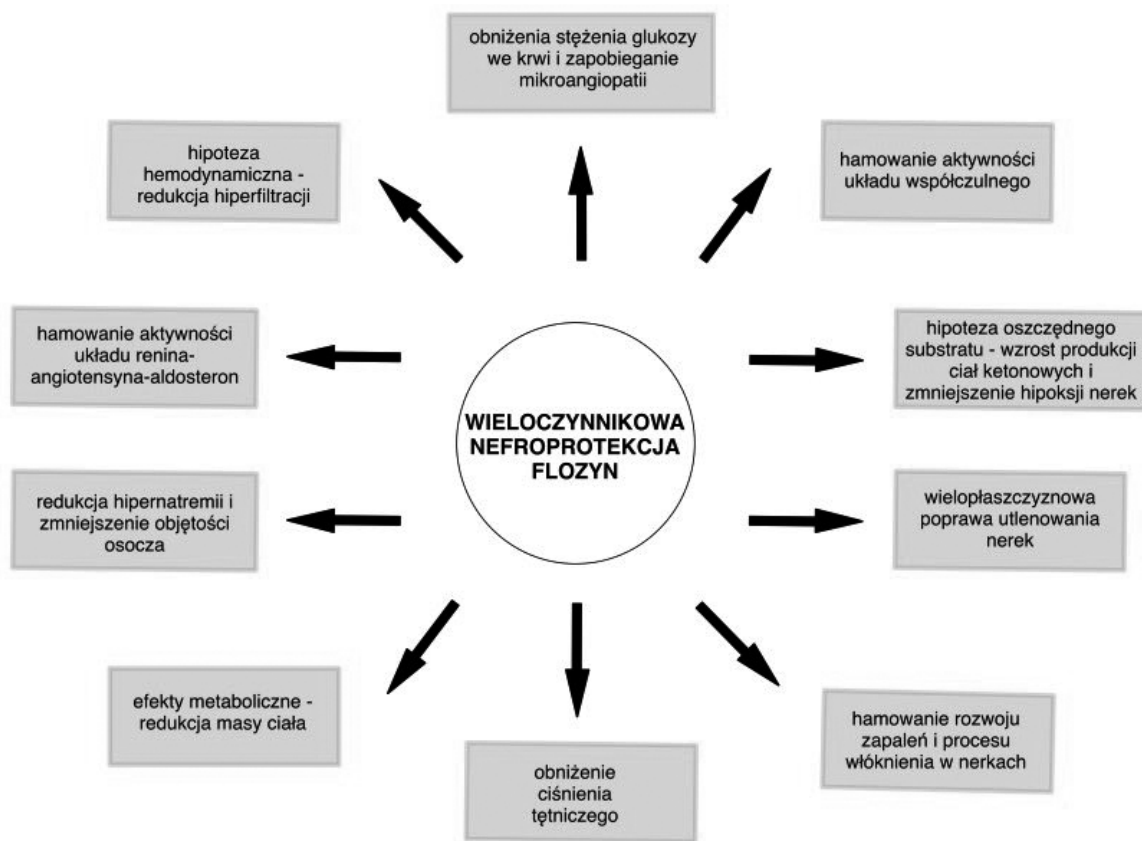
w warunkach fizjologicznych nerki filtrują około 180 g glukozy, z czego 99% ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach proksymalnych [24,29]. Reabsorpcja 90% glukozy z filtratu kłębuszkowego zachodzi dzięki aktywności kotransporterów SGLT2. Pozostałe 10% zachodzi w dalszej części kanaliką proksymalnego (segment S2 i S3) z udziałem kotransporterów SGLT1 charakteryzujących się, w przeciwieństwie do SGLT2, małą pojemnością i wysokim powinowactwem do glukozy [30]. Inhibicja SGLT2 jest mechanizmem swoistym dla nerki i prowadzi bezpośrednio do zwiększonego wydalania glukozy i sodu z moczem.

Flozyny są obecnie standardem w leczeniu farmakologicznym cukrzycy typu 2 istotnie redukującym powikłania sercowo-naczyniowe i śmiertelność w przebiegu cukrzycy [31,32]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w leczeniu farmakologicznym cukrzycy typu 2 flozyny powinny być preferowaną grupą leków u pacjentów z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub niewydolnością serca. Leki z tej grupy wpływają korzystnie na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, normalizując glikemię oraz zwiększając wrażliwość tkanek na insulinę, jednocześnie nie stymulując wydzielania insuliny [33].

Duże badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, kagliflozyny oraz dapagliflozyny wykazały nefroprotektoryjne działanie inhibitorów SGLT2. W badaniu EMPA-RAG OUTCOME potwierdzono, że empagliflozyna hamuje progresję niewydolności nerek w cukrzycy typu 2. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową z wartością estymowanego GFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*;

eGFR) >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stosujących empagliflozynę (10 i 25 mg) zaobserwowano mniejszą częstość występowania albuminurii, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, wdrożonego leczenia nerkozastępczego i zgonu z przyczyn nerkowych w porównaniu z grupą kontrolną [31,34]. W badaniu CANVAS u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjmujących kanagliflozynę (100 i 300 mg) otrzymano podobne wyniki dotyczące parametrów nerkowych. Odnotowano jednak większą częstość amputacji palców, stóp oraz kończyn dolnych u uczestników badania otrzymujących kanagliflozynę w porównaniu z grupą kontrolną [32]. Skuteczność i bezpieczeństwo innego leku z grupy inhibitorów SGLT2 – dapagliflozyny oceniono w badaniu DECLARE TIMI 58, do którego zakwalifikowano chorych z cukrzycą typu 2, hemoglobina glikowaną w przedziale 6,5-12% i eGFR na poziomie co najmniej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz roz-

poznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami jej ryzyka. W grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę (10 mg) odnotowano istotne opóźnienie trwałego spadku eGFR oraz zmniejszone ryzyko schyłkowej niewydolności nerek i śmierci z przyczyn nerkowych. Wykazano również, że dapagliflozyna nie tylko opóźnia progresję choroby nerek, ale może być również stosowana w jej profilaktyce, gdyż korzyści nerkowe wynikające ze stosowania tego leku były statystycznie wyższe u pacjentów z wyjściowo zachowaną funkcją filtracyjną nerek [35,36]. Przełomowym badaniem w kontekście leczenia PChN okazał się projekt DAPA-CKD, w którym wykazano, że dapagliflozyna wykazuje właściwości nefroprotektoryjne niezależnie od współistniejącej cukrzycy. Do badania zakwalifikowana pacjentów z PChN, eGFR w przedziale 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią 200-5000 mg/kg oraz towarzyszącą cukrzycą lub bez niej. Wykazano,

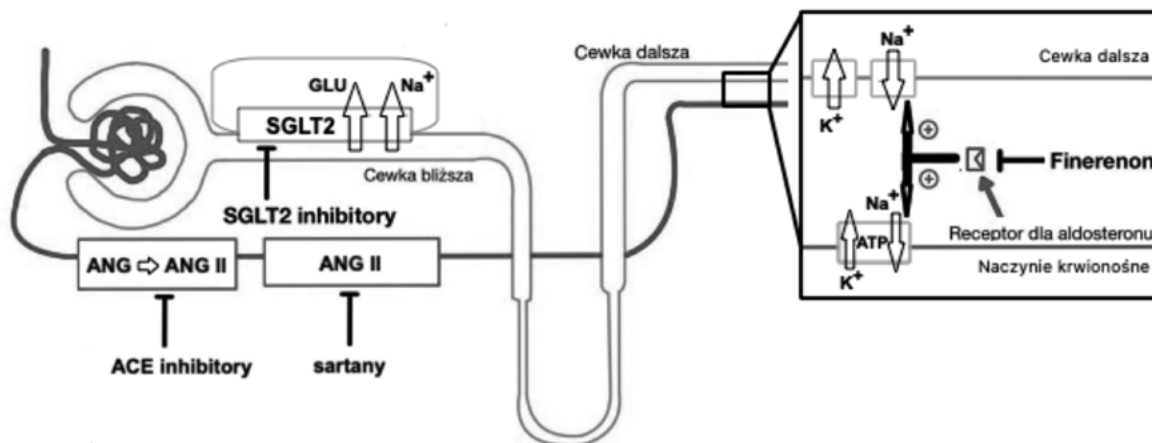


Rycina 1. Mechanizmy nefroprotektoryjne flozyn (projekt własny)  
Figure 1. Nephroprotective mechanisms of flozins (own design)

że u pacjentów otrzymujących dapagliflozynę (10 mg) ryzyko trwałego spadku eGFR o co najmniej 50%, schyłkowej niewydolności nerek oraz śmierci z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych było statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej, zarówno pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej [37].

Mechanizm nefroprotektynego działania flozyn jest najprawdopodobniej wieloczynnikowy, przy czym za kluczowy uważa się ich wpływ na hemodynamikę nerek [38]. Flozyny jako inhibitory kotransportera sodowo-potasowego SGLT2 prowadzą bezpośrednio do zmniejszonego wchłaniania zwrotnego sodu z filtratu kłębuszkowego w kanaliku proksymalnym. Większy ładunek sodowy docierający do płamki gęstej zlokalizowanej w ścianie kanalika dystalnego prowadzi do uwolnienia adenozyliny obkurczającej tętniczkę doprowadzającą, co powoduje obniżenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i redukcję hiperfiltracji charakterystycznej dla początkowych stadiów cukrzycowej choroby nerek [39]. Dochodzi również do hamowania sekrecji reniny przez układ przykłębuszkowy, co skutkuje zmniejszoną aktywnością układu RAA. Powyższe efekty sprzyjają poprawie podatności tętnic oraz obniżeniu ciśnienia tętniczego [40]. Promowana przez inhibitory SGLT2 natriureza prowadzi do redukcji ilości sodu w ustroju oraz zmniejszonej

objętości osocza, co również wykazuje efekt nefroprotektynny. Inhibitory SGLT2 hamują aktywację układu współczulnego, który jest nadmiernie i przewlekle aktywowany w cukrzycy typu 2 [41]. Inhibicja SGLT2 wiąże się ze zmniejszonym zużyciem tlenu w komórkach kanalika proksymalnego w związku z obniżoną reabsorpcją glukozy i sodu. Zwiększona produkcja ciał ketonowych mająca miejsce podczas przyjmowania flozyn, które są wychwytywane, utleniane do kwasów tłuszczowych i wykorzystywane przez serce, prowadzi do poprawy utleniania tkanek i zmniejsza hipoksję nerkową (hipoteza oszczędnego substratu) [41]. Efekt ten jest osiągnięty również poprzez wzrost hematokrytu powodowany przez flozyny [42]. Zwiększona ilość tlenu wewnątrz komórek promuje degradację czynnika indukowanego hipoksją 1 (ang. *hypoxia-inducible factor 1*; HIF-1) w proteasomach, czyli jednego z czynników inicjujących procesy włóknienia w nerkach [43]. Bardzo ważnym mechanizmem nefroprotektynnym flozyn jest obniżanie stężenia glukozy we krwi, co zapobiega rozwojowi powikłań cukrzycy w postaci mikroangiopatii prowadzących do przewlekłej choroby nerek [44]. Utrata glukozy z moczem istotnie wpływa na redukcję masy ciała [45].



Legenda:

ANG - angiotensyna

ATP - adenozyno-5'-trifosforan

GLU - cząsteczka glukozy

Rycina 2. Mechanizm działania opisywanych grup leków oraz finerenonu (projekt własny)

Figure 2. Mechanism of action of the described groups of drugs and finerenone (own project)

## Finerenon

Finerenon to nowy, niesteroidowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*; MRA). Mechanizm działania finerenonu powoduje hamowanie układu RAA. W badaniu FIDELIO-DKD wykazano, że działanie finerenonu powoduje natriurezę wraz z zmniejszeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi, a także wczesną redukcję albuminurii. Długotrwałe utrzymywanie się tych efektów prowadzi do zmniejszania zarówno stanu zapalnego jak i ryzyka włóknienia, co spowalnia progresję PChN [46-48]. Mechanizm ten jest związany z blokowaniem transkrypcji genów zależnych od aldosteronu [49-51]. Finerenon, dzięki swojej selektywności w stosunku do receptora mineralokortykoidowego, charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wywołania działań niepożądanych, takich jak ginekomastia czy zaburzenia miesiączkowania niż to jest obserwowane w przypadku stosowania spironolaktonu [52,53]. Redukcja albuminurii jest jednym z głównych celów w zapobieganiu progresji PChN, ponieważ jej obecność wiąże się z wysokim ryzykiem progresji PChN w kierunku schyłkowej niewydolności nerek [10]. Nefroprotektoryjne działanie finerenonu u pacjentów z wskaźnikiem albumina/kreatynina w moczu (ang. *albumin – creatinine ratio*; ACR) >300 mg/g było bardziej skuteczne w porównaniu z chorymi z ACR poniżej tej wartości [54]. Na podstawie wielośrodkowego badania klinicznego FIDELIO-DKD (n = 5734) stwierdzono, że finerenon powodował 18% spadek progresji PChN oraz 14% spadek ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów chorujących na przewlekłą chorobę nerek oraz cukrzycę typu 2 w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej *placebo*. W badaniu monitorowano stężenie potasu i leczenie przerwano u 2,6% badanych z grupy przyjmującej finerenon oraz 0,9% z grupy kontrolnej [46]. Analiza FIDELITY biorąca pod uwagę badanie FIDELIO-DKD oraz FIGARO-

DKD (n = 13191) wskazuje na zminimalizowanie ryzyka złożonego nerkowego punktu końcowego o 23% (zmniejszenie eGFR o 40% lub NN) oraz konieczności rozpoczęcia dializoterapii o 20% w porównaniu z grupą przyjmującą *placebo*. Ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowego punktu końcowego było mniejsze o 18% w grupie badanej [55]. Analiza badań FIDELITY pokazała, że aby rozpocząć terapię finerenonem nie jest niezbędne uprzednie stosowanie terapii inhibitorami SGLT2 – w obu badaniach FIDELIO i FIGARO tylko 6,7% pacjentów otrzymywało flozyny przed rozpoczęciem badania [56,57].

## Podsumowanie

ACEI, SGLT2 oraz finerenon stanowią istotny element terapii i profilaktyki PChN. Leki te nie tylko opóźniają progresję tej choroby, ale zmniejszają śmiertelność i wydłużają czas życia chorych. W konsekwencji złożonych mechanizmów zmniejszają ryzyko zdarzeń nerkowych, sercowo-naczyniowych oraz powodują zmniejszenie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z PChN. Informacje dotyczące listy refundacyjnej leków znajdują się na stronie Ministerstwa Zdrowia ([www.gov.pl](http://www.gov.pl)).

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Miłosz Miedziaszczyk  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
☎ (+48 61) 869 11 74  
✉ [m.miedziaszczyk@wp.pl](mailto:m.miedziaszczyk@wp.pl)

## Piśmiennictwo/References

1. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. Akchurin OM. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):247-67. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.007.
4. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Renal Disease and Transplantation Forum.* 2008;1(1):1-6. [https://journals.viamedica.pl/renal\\_disease\\_and\\_transplant/article/view/10478](https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/10478).

5. Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. Nefron, Sekcja Nefrologiczna Izby Gospodarczej Medycyna Polska. Published online 2018.
6. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, et al. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2022;39(1):193-220. doi:10.1007/s12325-021-02006-z.
7. Turner JM, Kodali R. Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension? *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(9):95. doi:10.1007/s11886-020-01352-8.
8. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens.* 2017;19(12):1377-82. doi:10.1111/jch.13097.
9. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251-87. doi:10.1124/pr.59.3.3.
10. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl 1):s03-s09. doi:10.1590/1806-9282.66.s1.3.
11. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs.* 2020;80(8):797-811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3.
12. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Kidney and Transplant Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10): CD007004. doi:10.1002/14651858.CD007004.pub4.
13. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(22):2021-32. doi:10.1056/NEJMoa2210639.
14. 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):728-41. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
15. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201-13. doi:10.1053/j.ajkd.2013.03.018.
16. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Blocker Use, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):650-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.050.
17. Walther CP, Winkelmayer WC, Richardson PA, Virani SS, Navaneethan SD. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(10):1893-9. doi:10.1093/ndt/gfaa300.
18. Gosmanova EO, Molnar MZ, Naseer A, et al. Longer Predialysis ACEi/ARB Utilization Is Associated With Reduced Postdialysis Mortality. *Am J Med.* 2020;133(9):1065-73.e3. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.037.
19. Kim HJ, Lee MH, Jo SH, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in Heart Failure With Chronic Kidney Disease — Propensity Score Matching Analysis. *Circ J.* 2019;84(1):83-90. doi:10.1253/circj.CJ-19-0782.
20. Zeier M. ACE-I und ARB bei chronischen Nierenerkrankungen: Was muss ich berücksichtigen? *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(12):880-5. doi:10.1055/a-0549-9662.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Tritace; <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9326/characteristic>.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Forxiga; [https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC\\_Forxiga\\_5mg.pdf](https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_Forxiga_5mg.pdf).
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Kerendia; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_en.pdf).
24. Turk E, Wright EM. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):510-8. doi:10.1007/s00424-003-1063-6.
25. Sabolić I, Vrhovac I, Erer DB, et al. Expression of Na<sup>+</sup> - d -glucose cotransporter SGLT2 in rodents is kidney-specific and exhibits sex and species differences. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302(8):C1174-88. doi:10.1152/ajpcell.00450.2011.
26. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1345-70. doi:10.1007/s00424-020-02361-w.
27. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):121-38. doi:10.1016/j.mam.2012.07.001.
28. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na<sup>+</sup> /glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl.* 2007;72:S27-S35. doi:10.1038/sj.ki.5002383.
29. Wright EM. Renal Na<sup>+</sup> -glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(1):F10-8. doi:10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10.
30. White JR. Apple Trees to Sodium Glucose Co-Transporter Inhibitors: A Review of SGLT2 Inhibition. *Clinical Diabetes.* 2010;28(1):5-10. doi:10.2337/diaclin.28.1.5.
31. Rosenstein R, Hough A. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1092-4. doi:10.1056/NEJMc1600827.
32. Rajagopalan S, Brook R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2097-2099. doi:10.1056/NEJMc1712572.
33. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1987;79(5):1510-5. doi:10.1172/JCI112981.
34. Wakisaka M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1799-802. doi:10.1056/NEJMc1611290.

35. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-17. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
36. Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2350-9. doi:10.2337/dc22-0382.
37. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
38. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1117-23. doi:10.1016/j.dsx.2018.06.003.
39. Vallon V. Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate. *Physiology.* 2003;18(4):169-74. doi:10.1152/nips.01442.2003.
40. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *J American Geriatrics Society.* 1985;33(4):278-85. doi:10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x.
41. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018;71(5):471-6. doi:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
42. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
43. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2344-53. doi:10.2337/dc15-0642.
44. Vecchio LD, Procaccio M, Viganò S, Cusi D. Mechanisms of Disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Rev Nephrol.* 2007;3(1):42-9. doi:10.1038/ncpneph0362.
45. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(1):15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18.
46. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29. doi:10.1056/NEJMoa2025845.
47. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-61. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736.
48. Bayer. Bayer’s Finerenone Meets Primary Endpoint in Phase III FIDELIO-DKD Renal Outcomes Study in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes; 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200709005224/en/Bayer%E2%80%99s-Finerenone-Meets-Primary-Endpoint-Phase-III> (4 September 2020).
49. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):140. doi:10.1007/s11886-020-01399-7.
50. Liu W, Yu S. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eliciting Cardiorenal Protection Is a New Option for Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis.* 2023;9(1):12-25. doi:10.1159/000528066.
51. Lv R, Xu L, Che L, Liu S, Wang Y, Dong B. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol.* 2023;14:1125693. doi:10.3389/fendo.2023.1125693.
52. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases. *ChemMedChem.* 2012;7(8):1385-403. doi:10.1002/cmdc.201200081.
53. Kallistratos MS, Pittaras A, Theodoulidis I, Grassos C, Poulimenos LE, Manolis AJ. Adverse Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Administration. *CPD.* 2019;24(46):5537-41. doi:10.2174/1381612825666190222144359.
54. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2023;103(1):196-206. doi:10.1016/j.kint.2022.08.040.
55. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84. doi:10.1093/eurheartj/ehab777.
56. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974-89. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012.
57. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care.* 2022;45(12):2991-8. doi:10.2337/dc22-0294.