

不同治疗选择对恶性高血压患者预后的影响

张嘉倩, 李春梅, 李远, 李靖, 田芬, 陈丽丽, 高鹏丽, 陈怿鹏, 邢广群*

青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

目的: 探究恶性高血压患者的最佳治疗方法, 以最大限度改善肾脏预后。方法: 利用医渡云大数据系统回顾性分析2010年6月至2020年6月在青岛大学附属医院诊断为恶性高血压的患者, 将其分为使用肾素血管紧张素系统抑制剂(Renin-Angiotensin System Inhibitor, RASI)治疗组及非RASI治疗组, 最长追溯4年, 分析两组患者的治疗反应, 评价患者肾脏预后。结果: 使用RASI治疗恶性高血压患者, 在连续治疗6个月后, 血清肌酐水平明显低于治疗前, 随着治疗时间延长, 预后进一步改善; 对于血清肌酐在短时间内急剧升高需要启动急症透析的患者, 腹膜透析在改善预后方面好于血液透析, 但由于病例数较少, 治疗效果通过校正卡方检验无显著性差异($P = 0.133$)。生存分析进一步证实使用RASI并同时血压控制达标更加有利于肾脏预后。结论: RASI为治疗恶性高血压患者的首选药物, 治疗时间越长, 疗效越好。对肾功能急剧恶化需要启动透析治疗的患者, 腹膜透析联合RASI治疗, 脱离透析的可能性较血液透析更大。

关键词

恶性高血压, 肾素血管紧张素系统抑制剂, 血压达标, 腹膜透析

Effect of Different Treatment Strategies on the Prognosis of Malignant Hypertension Patients

Jiaqian Zhang, Chunmei Li, Yuan Li, Jing Li, Fen Tian, Lili Chen, Pengli Gao, Yipeng Chen, Guangqun Xing*

Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 27th, 2022

*通讯作者 Email: gqx99monash@163.com

文章引用: 张嘉倩, 李春梅, 李远, 李靖, 田芬, 陈丽丽, 高鹏丽, 陈怿鹏, 邢广群. 不同治疗选择对恶性高血压患者预后的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3367-3375. DOI: 10.12677/acm.2022.124487

Abstract

Objective: To investigate the optimal treatment for patients with malignant hypertension in order to maximize renal prognosis. **Methods:** To retrospectively analyze patients diagnosed with malignant hypertension at the Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2010 to June 2020 using the MeduCloud big data system, and divide them into the group treated with rennin-angiotensin system inhibitor (RASI) and the non-RASI treatment group with a maximum retrospective period of 4 years. The response to treatment in both groups was analyzed and the patients' renal prognosis was evaluated. **Results:** In patients with malignant hypertension treated with RASI, serum creatinine levels were significantly lower than before treatment after 6 months of continuous treatment, and the prognosis further improved with longer treatment time; for patients whose serum creatinine increased sharply in a short period of time and required initiation of acute dialysis, peritoneal dialysis was better than hemodialysis in improving prognosis, but the treatment effect was not significant by corrected chi-square test due to the small number of cases ($P = 0.133$). Survival analysis further confirmed that the use of RASI with concomitant blood pressure control was more beneficial for renal prognosis. **Conclusion:** RASI is the drug of choice for the treatment of patients with malignant hypertension, and the longer the duration of treatment, the better the outcome. In patients with rapidly deteriorating renal function requiring initiation of dialysis treatment, peritoneal dialysis combined with RASI treatment is more likely to result in a greater likelihood of discharge from dialysis than hemodialysis.

Keywords

Malignant Hypertension, Renin-Angiotensin System Inhibitor, Reach the Target of Blood Pressure, Peritoneal Dialysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性高血压是由原发性高血压和继发性高血压引起的一组临床综合征。又称加速型恶性高血压或恶性期高血压。它是最严重的动脉性高血压，通常涉及心脏、大脑、肾脏和其他实质器官，是至少有三种不同的靶器官同时受损(肾脏、心脏、大脑、微血管)的疾病[1]。恶性高血压的重要病理特征之一是在急骤异常升高的血压的打击下，出现血管内皮功能障碍、小动脉坏死或纤维化，肾脏是主要受累靶器官。据报道，如果不治疗，预期寿命将不到 24 个月，治疗后 5 年生存率为 90% [2]。慢性肾功能不全和终末期肾病是众多恶性高血压病人的结局，最终进入维持透析或肾移植[3]。本研究纳入 10 年间，252 例恶性高血压患者，通过详细分析病因、起病时的状态、治疗药物的选择，肾功能的转归情况，探讨不同治疗方式对病人肾脏预后的影响。

2. 对象和方法

1) 研究对象选自 2010 年 6 月至 2020 年 6 月间在青岛大学附属医院肾内科接受治疗的 307 例恶性高血压患者，恶性高血压诊断标准[2] [4]: ① 血压在短时间内迅速升高，舒张压(DBP) ≥ 130 mmHg; ② 伴

眼底出血或视乳头水肿(即 Keith-Wagener 分级 III 或 IV 级)或 DBP 虽未 \geq 130 mmHg 但出现急性靶器官损害伴眼底改变(眼底病变 Keith-Wagener 分级为 III 或 IV 级, 即眼底出血及棉絮状渗出, 伴或不伴视乳头水肿)。排除标准: ① 年龄 $<$ 18 岁; ② 随访次数 $<$ 3 次(54 例); ③ 就诊时为肾移植状态(1 例); ④ 近 1 月使用过肾素血管紧张素系统抑制剂及醛固酮抑制剂, 共 252 例患者纳入本研究, 70 例患者就诊时可明确诊断为尿毒症(ESRD), 182 例患者为急性起病。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(QYFYWZLL26469)。

2) 研究方法与临床资料: 收集患者基本资料包括年龄、性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心脏射血分数(LVEF%)等情况。收集实验室数据包括肾小球滤过率(eGFR)、肌酐、尿素氮、24 小时尿蛋白、肾素、血管紧张素 I、血管紧张素 II、醛固酮、钾离子、脑钠肽(BNP), 蛋白尿通过 24 小时尿液收集来评估, 肾素-血管紧张素系统使用酶联免疫法测定。估计的 eGFR 是根据慢性肾病流行病学合作(CKD-EPI)方程计算。研究终点为长期维持性透析治疗或 eGFR $<$ 15 ml/(min \cdot 1.73 m 2)或死亡。血压达标是依据 2012 年、2021 年 KDIGO 指南及 2018 年欧洲高血压指南, 推荐血压控制目标为 \leq 130/80 mmHg, 达到血压控制目标视为血压达标。

3) 统计学分析统计分析采用 SPSS21.0 和 Graphpad Prism 8.0 软件。对计量资料分布情况进行正态性分析, 计量资料符合正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计量资料符合正态分布及方差齐性的两组间比较, 采用独立样本 t 检验; 若符合正态分布但方差不齐, 组间比较采用 U 检验, 非正态分布的计量资料用 M(Q25, Q75)描述, 组间比较采用 Kruskal Wallis 秩和检验; 计数资料采用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Fisher 的精确检验比较两组透析患者间的疗效; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线、Log-rank 检验比较两组患者之间肾脏生存率的差异。P $<$ 0.05 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

182 例急性起病的患者中, 单纯药物治疗组 172 例: RASI 组 137 例, 其中 58 人使用了血管紧张素受体阻滞剂(ARB), 79 人使用了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。单纯药物治疗组未使用 RASI 组(N-RASI) 35 例, 患者入院时肌酐高于 265 μ mol/L, 使用钙离子阻滞剂(CCB)、肾上腺素能受体阻滞剂等其他类型降压药物或者联合使用。10 例患者符合急症透析的指征, 初始 eGFR $<$ 15 ml/(min \cdot 1.73 m 2), 但其肾脏大小起病就诊时正常, 透析治疗的同时选择使用 RASI 联合。其中腹膜透析组(PD) 6 例, 血液透析组(HD) 4 例。下表为初诊急性起病的 182 例患者入院时基础资料(表 1)。

Table 1. Clinical data of hospitalized patients with malignant hypertension

表 1. 恶性高血压入院患者的临床资料

患者特征	单纯药物治疗		Z/χ^2	P1	透析 + RASI 治疗		Z/χ^2	P2
	使用 RASI n = 137	未用 RASI n = 35			腹膜透析 n = 6	血液透析 n = 4		
年龄(年), n (%)			5.389	0.123			4.551	0.143
<30	12 (8.8)	3 (9.4)			4 (66.7)	0		
30~50	104 (76.0)	22 (62.5)			1 (16.7)	3 (75.0)		
51~70	17 (12.4)	10 (28.1)			0	0		
\geq 71	4 (3.0)	0			1 (16.7)	1 (25.0)		

Continued

性别 n (%)			0.119	0.835			-	0.500
男, n (%)	98 (71.5)	24 (68.6)			5 (83.3)	2 (50.0)		
眼底病变			7.279	0.087			1.425	0.743
视网膜出血渗出	64 (46.7)	11 (31.4)			3 (50)	1 (25)		
棉絮斑	23 (16.8)	4 (11.4)			0	0		
视乳头水肿	13 (9.5)	2 (1.5)			1 (16.7)	2 (50)		
无眼底表现	37 (0.3)	18 (0.5)			2 (0.3)	1 (25)		
LVEF (%), n (%)			2.166	0.553			-	0.400
<40	7 (5.1)	0			0	0		
40~49	19 (13.9)	3 (8.6)			0	1 (25.0)		
≥50	99 (72.3)	29 (82.9)			6 (100)	3 (75.0)		
缺失	12 (8.8)	3 (8.6)			0	0		
继发性 TMA	5 (3.6)	0	-	-	1 (16.7)	1 (25.0)	-	-
SBP (mmHg)	222 ± 23.72	210 ± 26.48	-2.77	0.006	220 ± 18.97	209 ± 19.21	-1.20	0.230
DBP (mmHg)	140 ± 20.93	133 ± 18.71	-1.81	0.071	157 ± 20.46	130 ± 34.07	-1.18	0.237
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	33.79 ± 25.30	25.20 ± 22.99	-2.25	0.025	4.95 ± 1.37	9.41 ± 4.00	-1.92	0.055
肌酐(μmol/L)	280.54 ± 169.65	342.85 ± 162.27	-2.21	0.027	1133.43 ± 311.68	654.30 ± 380.25	-1.49	0.136
尿素(mmol/L)	13.55 ± 6.91	16.38 ± 7.62	-2.15	0.031	36.69 ± 8.86	24.46 ± 6.73	-1.92	0.055
24 小时尿蛋白 (g/24h)	2.34 ± 2.58	3.39 ± 2.79	-2.13	0.033	0.96 ± 0.46	0.77 ± 0.18	-0.46	0.643

3.2. 临床资料

在恶性高血压患者中,单纯药物使用 RASI 治疗组(N = 137)、单纯药物治疗未使用 RASI 组(N = 35)、急性起病采取血液透析和腹膜透析组(N = 10)三组患者 RAAS 系统皆有明显的激活。之间无显著差异。详见下表 2:

Table 2. RAAS activation in three groups
表 2. 三组患者 RAAS 激活情况

指标	RASI 组	N-RASI 组	急性透析组	H 值	P 值
肾素(ng/mL/h)	5.61 (2.38, 14.11) [#]	2.57 (0.31, 8.85)	9.65 (2.37, 13.2)	6.734	0.0345
AngI (ng/mL)	10.53 (5.04, 24.75)	6.31 (2.24, 21.51)	28.13 (5.32, 34.77)	3.698	0.1574
AngII (pg/mL)	73.60 (57.13, 90.54)	85.29 (62.34, 112.80)	89.95 (67.63, 130.50)	4.501	0.1053
醛固酮(pg/mL)	277.4 (191.50, 463.70)	235 (177.60, 353.00)	270.3 (198.1, 613.7)	1.054	0.5904

注: RASI 组与 N-RASI 组比较, [#]P < 0.05。

对于仅用药物治疗的患者，因为起点的血清肌酐与 eGFR 有差异，故以 eGFR 的变化值 ΔeGFR 作为指标评估在随访期内使用 RASI 组与未使用 RASI 组肾功能的变化。可见治疗达到 6 个月时 eGFR 达到比较明显的改善($\Delta\text{eGFR } 9.65 \pm 10.79 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$), 而 N-RASI 组在 6 个月时的 eGFR 却减少了 $-2.62 \pm 5.11 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。3 年后 RASI 组呈现出更加明显的肾功能改善 ΔeGFR 为 $18.26 \pm 16.84 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ，4 年后为 $25.66 \pm 12.30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。详见图 1:

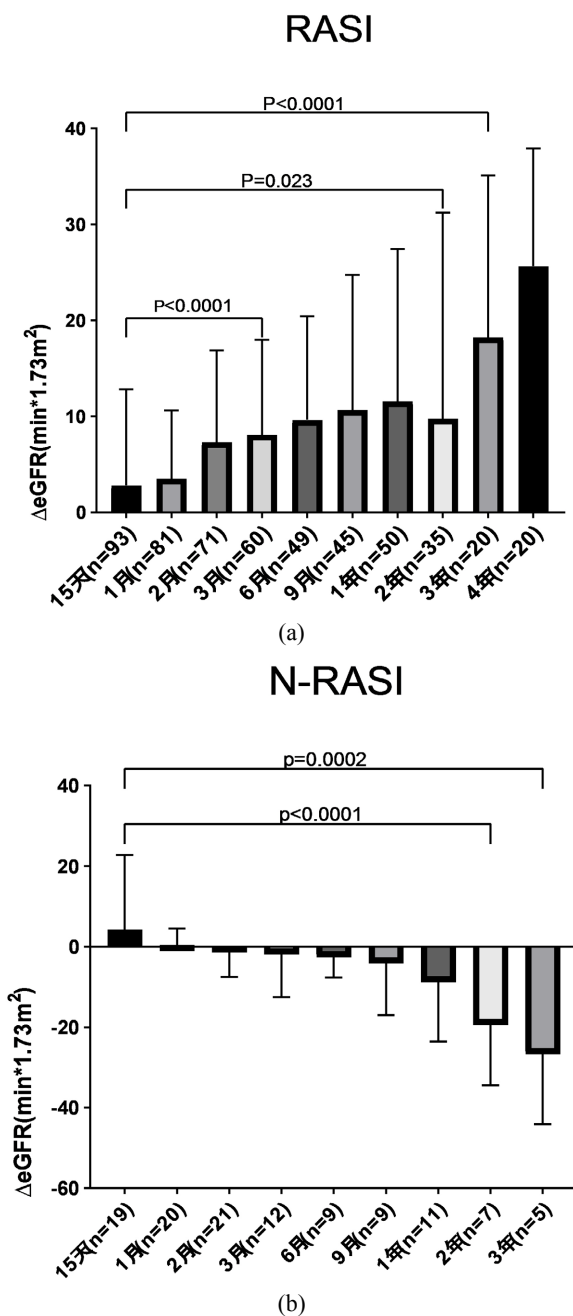


Figure 1. (a) Changes in eGFR levels (ΔeGFR) at different treatment time points in patients using RASI (ACEI/ARB) since initial treatment. (b) Changes in eGFR levels (ΔeGFR) at different treatment time points in patients without RASI

图 1. (a) 自初治开始使用 RASI (ACEI/ARB) 的患者在不同治疗时间点 eGFR 水平变化(ΔeGFR)。 (b) 未使用 RASI 的患者在不同治疗时间点 eGFR 水平变化(ΔeGFR)

急性起病 MHT 患者肾脏大小正常(肾脏长轴左侧为 10.9625 ± 1.03 cm, 右侧为 10.9375 ± 1.34 cm)。接受腹膜透析和血液透析治疗后肾功能恢复情况, 详见图 2。共有 10 例患者接受透析。6 例腹膜透析, 4 例血液透析。通过分析发现, 6 例接受腹膜透析的患者, 治疗前后血清肌酐改善明显, 由 1018.62 ± 429.47 $\mu\text{mol/L}$ 降为 193.82 ± 81.92 $\mu\text{mol/L}$, 两年内全部拔管脱离了腹膜透析。4 例血液透析患者仅有 2 人脱离透析, 1 例进入长期维持性血液透析, 1 例透析 1 年后死亡。采用 Fisher 的精确检验评价两组疗效, $P = 0.133$, 腹膜透析脱离透析的几率为 100%, 血液透析脱离透析的几率为 50%。

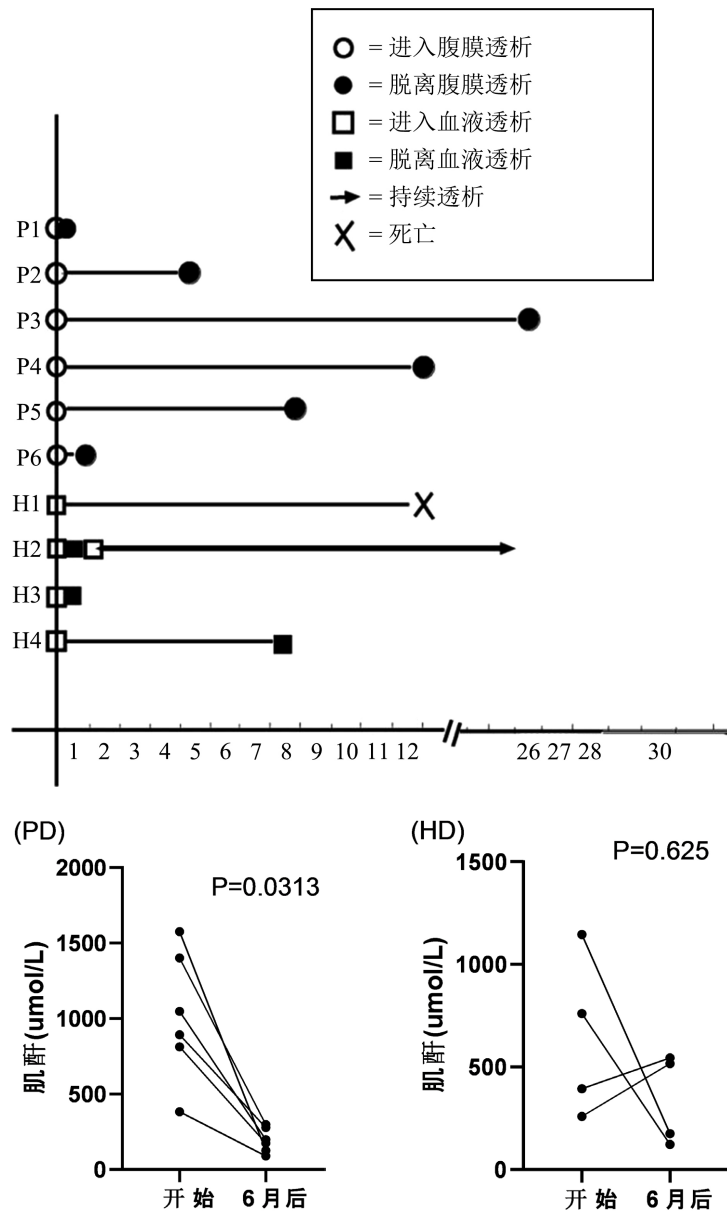


Figure 2. Dialysis timeline of 10 dialysis patients: from start to end. (PD) observation on the curative effect of peritoneal dialysis patients after 6 months. (HD) observation on the curative effect of hemodialysis patients after 6 months

图 2. 10 例透析患者的透析时间线: 从开始到结束。(PD) 腹膜透析患者 6 个月后的疗效观察。(HD) 血液透析患者 6 个月后的疗效观察

在使用 RASI 患者中,对血压控制达标与否进行 Kaplan-Meier 生存分析,共有 105 患者进入分析。其中 65 例患者血压达标,1 例进入肾脏替代治疗,1 例死亡,全因死亡率为 1.5%。40 例未达标患者,其中 7 例进入终末期肾脏替代治疗,19 例达到 ERSD,3 例死亡,全因死亡率为 7.5%。两者之间的肾脏生存率存在统计学差异, $P < 0.0001$ (图 3)。

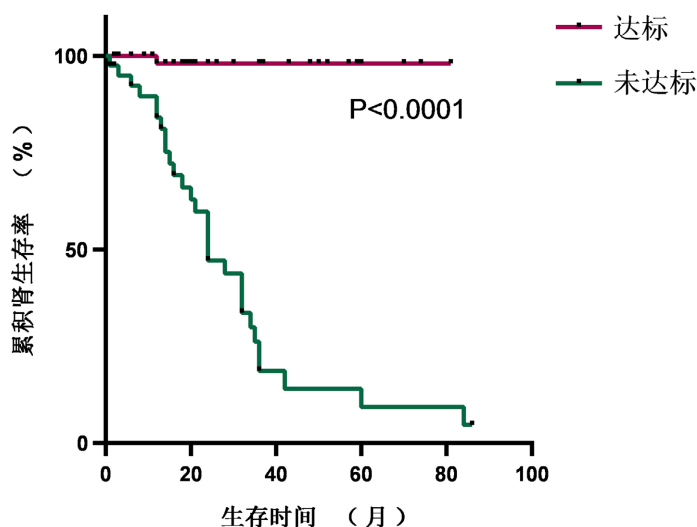


Figure 3. Renal survival analysis of patients with and without standard blood pressure based on RASI

图 3. RASI 使用基础上血压达标患者与未达标患者的肾生存分析

4. 讨论

肾素、血管紧张素 II (AngII) [5]和醛固酮等活性肽在人体有重要的生物学作用[6] [7]。肾素 - 血管紧张素系统在恶性高血压患者中的激活在人类和实验动物中已被证实。肾 - 肾上腺相互作用异常导致肾素和醛固酮分泌过多。突然激活异常升高的肾素和醛固酮被认为是一种血管毒素。原发性疾病的进展、焦虑、突然过度激动的情绪都会激活交感神经系统,引起血管收缩,同时肾素血管紧张素醛固酮系统进一步激活。除血压急骤升高,损害多脏器外,RAAS 激活可以直接导致肾间质纤维化[8]和肾小管萎缩[9]。血管紧张素 II (ANG)通过刺激转化生长因子(TGF- β 1)介导上皮 - 间充质转分化(EMT)并引起肾间质纤维化,EMT 使肌成纤维细胞增多导致肾间质纤维化[10]。恶性高血压患者肾毛细血管数明显低于非恶性高血压患者[11],肾脏会处于持续缺血状态,肾小血管的收缩,进一步加重肾缺血,刺激 RASS 激活,形成恶性循环。RAAS 阻断剂可抑制肾纤维化过程中 TGF- β 1 的表达[12],抑制上皮 - 间充质转分化(EMT),抑制肾间质纤维化发生[13]。大量数据支持 RASI 能有效延缓慢性肾脏疾病的进展[9] [14]。

本研究中,RAAS 阻滞剂,包括 ACEI 和 ARB 是主要的治疗药物[15] [16] [17],以短效卡托普利最常用最关键。在一般慢性肾脏病中,血肌酐高于 3 mg/dl (265 μ mol/L)时不建议再使用 ACEI 和 ARB,以防止高钾血症和 GFR 进一步下降[18]。但是侯凡凡教授研究发现,ACEI 与常规降压治疗一起,根据需要,对慢性肾功能不全高血压患者具有肾保护作用[19]。Quach K 等人证明螺内酯不会增加透析依赖患者的血清钾水平[20]。本研究中对急性起病的恶性高血压患者,在血清肌酐达到 1000 μ mol/L 以上依然长期持续应用 RASI,达到了很好的肾脏结局。对肾素血管紧张素醛固酮系统明显活跃的双肾无缩小的急性起病患者,血清肌酐不应成为限制 RASI 使用的条件,而需要在仔细的滴定中用到最大量。必要时可以配合容量波动小的腹膜透析治疗一段时间。

RASI 联合腹膜透析在需要透析治疗的急性起病恶性高血压患者中体现出优势, 见图 2。腹膜透析因机体可以通过腹腔淋巴管吸收液体, 不仅有着对血流动力学影响较小的优势, 还可以改善肾脏灌注, 因此对肾功能起到了较好的保护作用, 并通过腹膜透析排除过量的钠、水、代谢废物, 降低血压。与 RASI 一起, 使患者血压稳步得到控制。在我们的研究中 6 例患者最后全都顺利地脱离了腹膜透析, 与血液透析相比具有优势。

我们选择短效 ACEI (卡托普利) 作为最重要的基础治疗方案, 依据血压情况调整剂量及用法。从小剂量 6.25 mg tid 开始逐渐滴定增加, 最大剂量用至 50 mg tid, 在 RAAS 明显激活的状态下表现出良好的治疗反应。RAAS 的激活是 RAAS 阻断剂启动的重要标准。本研究观察到, 治疗时间越长, 疗效越显著。治疗达到 6 个月时 eGFR 达到比较明显的改善, 3 年后 RASI 组呈现出更加明显的肾功能改善, 持久应用, 获益最大。血清肌酐值在短时间内急剧升高的患者, 出现透析指征, 需要透析支持。我们研究发现, 腹膜透析可以很好地保护肾功能, 配合 RASI 持续治疗之后全部最终脱离透析。从恶性高血压患者肾脏受损的病理生理本质上看, 腹膜透析既可以清除毒素, 又不会引起肾脏灌注的剧烈波动, 在以缺血致病的恶性高血压患者中肾功能恢复会比血液透析更有优势。我们在使用 RASI 的基础上对血压控制达标与否进行肾脏生存分析, 血压控制达标的患者的预后明显优于未达标者 ($P < 0.0001$)。

综上所述, RASI 是治疗恶性高血压患者的首选用药。治疗时间越长, 疗效越好, 肾功能改善的程度越大。血清肌酐在短时间内急剧升高的恶性高血压患者, 若符合急症启动透析的要求, 建议首选腹膜透析联合 RASI 治疗, 可保证病人的肾脏灌注及血流动力学的稳定, 有助于肾功能恢复。

基金项目

国家自然科学基金(81770699); 青岛市科技局成果转化计划科技惠民专项(15-9-2-90-nsh); 青岛市卫生健康委员会优秀学科带头人培养计划。

参考文献

- [1] Van Den Born, B.J., Gosse, P., Shantsila, A., et al. (2017) Malignant Hypertension Revisited-Does This Still Exist? *Journal of Human Hypertension*, **30**, 543-549. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx008>
- [2] Rubin, S., Cremer, A., Boulestreau, R., et al. (2019) Malignant Hypertension: Diagnosis, Treatment and Prognosis with Experience from the Bordeaux Cohort. *Journal of Hypertension*, **37**, 316-324. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001913>
- [3] Januszewicz, A., Guzik, T., Prejbisz, A., et al. (2016) Malignant Hypertension: New Aspects of an Old Clinical Entity. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, **126**, 86-93. <https://doi.org/10.20452/pamw.3275>
- [4] 陈天新, 陈波, 陈薪薪, 等. 伴与不伴原发性肾病的恶性高血压肾损害临床病理特点及预后对比分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(12): 906-913.
- [5] Nishiyama, A. and Kobori, H. (2018) Independent Regulation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Kidney. *Clinical and Experimental Nephrology*, **22**, 1231-1239. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1567-1>
- [6] Carey, R.M. and Siragy, H.M. (2003) Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation. *Endocrine Reviews*, **24**, 261-271. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0001>
- [7] Trask, A.J. and Ferrario, C.M. (2007) Angiotensin-(1-7): Pharmacology and New Perspectives in Cardiovascular Treatments. *Cardiovascular Drug Reviews*, **25**, 162-174. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2007.00012.x>
- [8] Ames, M.K., Atkins, C.E. and Pitt, B. (2019) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **33**, 363-382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
- [9] Amer, H. and Griffin, M.D. (2014) Modulating Kidney Transplant Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy: Is the RAAS an Important Target? *Kidney International*, **85**, 240-243. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.400>
- [10] Chen, H., Yang, T., Wang, M.C., et al. (2018) Novel RAS Inhibitor 25-O-Methylalisol F Attenuates Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Tubulo-Interstitial Fibrosis by Selectively Inhibiting TGF-Beta-Mediated Smad3 Phosphorylation. *Phytomedicine*, **42**, 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.034>

-
- [11] Hartner, A., Jagusch, L., Cordasic, N., *et al.* (2016) Impaired Neovascularization and Reduced Capillary Supply in the Malignant vs. Non-Malignant Course of Experimental Renovascular Hypertension. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article No. 370. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00370>
- [12] Zhang, Y.Y., Yu, Y. and Yu, C. (2019) Antifibrotic Roles of RAAS Blockers: Update. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1165**, 671-691. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_33
- [13] Luo, W., Meng, Y., Ji, H.L., *et al.* (2012) Spironolactone Lowers Portal Hypertension by Inhibiting Liver Fibrosis, ROCK-2 Activity and Activating NO/PKG Pathway in the Bile-Duct-Ligated Rat. *PLoS ONE*, **7**, e34230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034230>
- [14] Jovanovich, A.J., Chonchol, M.B., Sobhi, A., *et al.* (2015) Mineral Metabolites, Angiotensin II Inhibition and Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, **42**, 361-368. <https://doi.org/10.1159/000441684>
- [15] Hill, R.D. and Vaidya, P.N. (2021) Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). StatPearls, Treasure Island.
- [16] Herman, L.L. and Padala, S.A., Annamaraju, P., *et al.* (2021) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). StatPearls, Treasure Island.
- [17] Irvanian, S. and Dudley, S.C. (2008) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm*, **5**, S12-S17. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.02.025>
- [18] Bakris, G.L. and Weir, M.R. (2000) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated Elevations in Serum Creatinine: Is This a Cause for Concern? *Archives of Internal Medicine*, **160**, 685-693. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.5.685>
- [19] Hou, F.F., Zhang, X., Zhang, G.H., *et al.* (2006) Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 131-140. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053107>
- [20] Villafuerte Ledesma, H.M., Peña Porta, J.M., Iñigo Gil, P., *et al.* (2018) Severe Renal Failure and Thrombotic Microangiopathy Induced by Malignant Hypertension Successfully Treated with Spironolactone. *Annales de Cardiologie et D'angiologie*, **67**, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.04.009>