Hypertension Research (2019) 42:1932–1941
https://doi.org/10.1038/s41440-019-0314-7

ARTICLE

f e e a e ʒ a ɾ c a ed ʒ ad l e e d ɬ eac ɣ a ʒ ʒ e ɬ ef e ʒ c ʒ ca ● ac ʒ ce. S ʒ ɾ ac ɾ e a ɾ MR-b ɗ ● ec ʃ fic ʃ , ead ɗ ɾ ea e - e a ed ad l e e effec , ɬ c a e ɾ ɾ e- e a ed e l e [26–28]. I ● e e ɾ e a ʒ e MR-b ɗ ● ec ʃ fic ʃ a a ɾ b e l ed f ● ʒ ɾ ac ɾ e, b ɬ ʒ ʒ e a ɗ c a ed ʒ ɾ e ● a ʒ e ʒ e a d f c ɣ [29–31].

E a e e ɾ e ʒ a ɾ l e ɾ e ɾ ʒ da ɾ a MR b ɾ c e ʒ BP- ɾ e ʒ ac l ʒ [32, 33]. Rece , ● ɬ b ʒ ed ● a e 1 a d ● a e 2 c ʒ ca ɬ d e a l e ɾ a e a e e ɾ e effec ʒ l e ɾ e BP a d ʒ e- ɾ e a ed [33–35]. H e l e, e e a e ɕ e ɾ da ɾ a ɾ e- e efficac a d afe ɾ f e a e e ɾ e.

Ca ɕ ɬ c a e b ɾ c e (CCB) a d e ʒ –a ɣ e ʒ e (RAS) ʒ ʒ b ɾ a e e ɕ e ded a fi - ʒ e ea e ɾ ● ɣ f ● a ʒ e ʒ ● e e ɣ acc ɗ ɾ e J ● a e e S ɕ e ɾ f H ● e e ɣ ɬ ʒ de ʒ e (JSH2014) [36]. MR b ɾ c e a e ɾ f e ɕ e ded a a add ɾ e ● [25, 36, 37] a d a e ʒ e ɾ be ɕ ad ʒ - ʒ e ed ʒ CCB ɾ RAS ʒ ʒ b ɾ a e ɕ d- ɾ ʒ d- ʒ e ea e . T e ɕ b ɣ a ɣ ɾ f ● e e ɾ e ʒ RAS ʒ ʒ b ɾ a ece bee ɬ e ed a ● ɾ e ʒ a ea- e ɾ ● ɣ ● a ʒ e ʒ ● e e ɣ a d c ɾ ʒ c ʒ d e ɗ ea e, e ● ec ʃ a ʒ ɾ a ʒ a e ʒ ʒ [38]. T ɾ e e a e e l ʒ de ce e e l a ɾ e ɬ a e ɾ f e a e - e ɾ e ʒ ɕ e c ʒ ca e ʒ , ʒ ● a e 3 c ʒ ca ɬ d ʒ l e ʒ a ed e a ʒ ● e e ʒ l e effec ɾ f e a e e ɾ e e ɕ e a a ɾ ɾ e ● ɾ ʒ ɕ b ɣ a ɣ ʒ a CCB ɾ RAS ʒ ʒ b ɾ a d ad ʒ ʒ e ed f 28 ɾ 52 ee ʒ J ● a e e ● a ʒ e ʒ e e ʒ a ● e e ɣ .

Methods

S ɾ ● ɾ

T ʒ ɬ ʒ ce e , ● e - abe , ● ɣ a ɗ a e e ca a ɣ , ɾ - e ● a e 3 c ʒ ca ɬ d a ɕ ɗ c e d a 19 ce - e ʒ J ● a be e e Ma c 2016 a d J 2017. T e ɬ d ● ɾ ɾ ɕ a ● ● ɾ l e d b e e e l a ʒ ʒ ɬ ɣ a e l ʒ e b a d . A ɬ d ● ɾ ɕ e d ɬ e e e ca ʒ e d ɬ ʒ acc ɗ a ce ʒ e ɬ ʒ de ʒ e a e d ʒ e Dec a a ɣ ɾ f He ʒ ʒ a d G ɾ d C ʒ ʒ ca P ac ʒ ce, a d a ● a ʒ e ● ɾ ʒ de d ʒ e ʒ f e d ɕ e ● ɣ ɾ e ɾ e ʒ e ɬ d .

T e e a a 4- ee ɾ b e l a ɣ ● e ɣ d a ba e ʒ e f ɾ e d b ɾ e a e ● e ɣ d : e fi f ɾ ba e ʒ e ɾ e e 12 a d e e ɕ d f ɾ e e 12 ɬ ʒ e e 28 ɾ e e 52 (S ● e e a E . 1). I e fi e a e ● e ɣ d, e ʒ ʒ b e ● a ʒ e ece ʃ l e d e a e e ɾ e ɾ ɾ e ● ɾ e a e e ɾ e ʒ ɕ b ɣ a ɣ ʒ a CCB ɾ RAS ʒ ʒ b ɾ . D ɾ ʒ e e ɕ d e a e ● e ɣ d, e d a e ɾ f e ʒ ʒ a ʒ ● e e ʒ l e a e ɕ ɬ d be ʒ c e a ed ɾ a add ɣ a a ʒ ● e e ʒ l e a e ɕ ɬ d be added a e ɬ ʒ ed ɾ ac ʒ e l e a e BP.

P ɾ ɕ ɾ

E ʒ ʒ b e ● a ʒ e e e ≥20 ea ɾ d a d ad ● e ɣ ɬ ea ed e e ʒ a ● e e ɣ ɾ ad ece ʃ l ed ɾ e RAS ʒ ʒ b ɾ CCB a a ba e ʒ e a ʒ ● e e ʒ l e a e a e a ɾ f e ɾ b e l a ɣ ● e ɣ d. A ● a ʒ e ad a ʒ ʒ ɾ c BP (SBP) ɾ f 140 ɾ <180 H a d a ʒ - ʒ d a ɾ c BP (DBP) ɾ f 90 ɾ <110 H , a 24- a b ɣ a ɾ BP ɾ f ≥130/80 H , a d a e ʒ a ed ɾ - e ɬ a fi a ɣ a e (eGFR) ɾ f ≥60 L/ ʒ /1.73 ^{2}. Ke e c ɬ ɣ c ʒ e ʒ a e e ɕ da ● e e ɣ (e. ., e ɾ - l a ɕ a ● e e ɣ), ɾ a ɣ c ● e e ɣ , ca d ɗ l a - ɕ a d ɗ ea e ɾ ʒ e l e ɣ ʒ ʒ e ● e l ɣ ɬ 6 ɾ , ce eb ɾ l a ɕ a d ɗ ea e ʒ ʒ e ● e l ɣ ɬ ea , e ɬ K$^+$ e l e <3.5 ɾ ≥5.1 E /L (≥4.8 E /L ʒ ● a ʒ e a ɾ ece ʃ l a RAS ʒ ʒ b ɾ), HbA1c (ea ɬ ed ɬ ʒ e Na ɣ a G ɕ e ɾ ɾ b S a da d ɗ a ɣ P ɾ a) ≥8.4%, ● e 1 d ɗ abe e , a d ● e 2 d ɗ abe e ʒ d ɗ abe ʒ c ● ɾ ● a ɾ a b ɣ ʒ ɬ ɣ a. Pa ʒ e e e ʒ d a f ɾ e ɬ d ʒ f ʒ ʒ fica ad l e e e l e ɾ cc ɬ ed ɾ ʒ e e l e ɾ f e ɣ ɬ l ɣ a ɣ ɾ f ɬ ʒ de ʒ e ɾ e ɬ d ● ɾ ɾ ɕ .

T ɕ ɾ ɕ

Pa ʒ e ɾ ad ɾ ece ʃ l ed a a ʒ ● e e ʒ l e a e ɾ e e ea ed ʒ a e ɾ e a a RAS ʒ ʒ b ɾ ɾ CCB a e ɾ e e e a ɾ ca ed ɾ e ɾ ɾ e ● ɾ . T ɾ e ɾ e e ece ʃ l ʒ ɾ e RAS ʒ ʒ b ɾ ɾ CCB ʒ ɾ ʒ ʒ ɬ ɾ e ca a e ɾ f a ʒ ● e e ʒ l e a e a e ɾ e e e a ɾ ca ed ɾ e ɕ b ɣ a ɣ e ● ɾ ɾ . D ɾ ʒ e b e l a ɣ ● e ɣ d, e e a a 4- ee a ɬ ɣ ● e ɣ d f ● ɣ a ʒ ● e e ʒ l e e ● ʒ e ɾ ɾ e ● ɾ a d f ● ɣ a ʒ ● e e ʒ l e a e ɾ e a a RAS ʒ ʒ b ɾ ɾ CCB ʒ e ɕ b ɣ a ɣ ɾ ● ɾ .

Pa ʒ e ʒ e ɾ ɾ e ● ɾ ● ɾ ece ʃ l ed e a e - e ɾ e a ɾ e d ʒ e fi 12- ee ea e ● e ɣ d, ʒ e ɾ e ʒ e ɕ b ɣ a ɣ e ● ɾ ● ɾ ece ʃ l ed e a e e ɾ e ʒ ɕ b ɣ a ɣ ʒ e a CCB ɾ a RAS ʒ ʒ b ɾ . E a e e ɾ e e ● a ʒ ʒ ʒ a ed a a d a e ɾ f 2.5 /da ba ed ɾ e e ɬ ɾ a ● e l ɣ ɬ d a e - fi d ɬ d [35]. If e SBP e a ɕ ed ≥140 H ɾ DBP e a ɕ ed ≥90 H (SBP ≥130 H ɾ DBP ≥80 H) ● a ʒ e ʒ d ɗ abe e) a ee 4, 6, ɾ 8, e e a e e ɾ e d a e a ʒ c ea ed ɾ 5 /da a d a a ɕ a ɕ ed a ʒ e l e ɬ ʒ ee 12. T e c ʒ - e ʒ a f ʒ c ea ʒ e e a e e ɾ e d a e a ɾ c ɬ ded a e ɬ K$^+$ e l e <5.1 E /L (<4.8 E /L ʒ ● a ʒ e a ɾ ece ʃ l a RAS ʒ ʒ b ɾ). D ɾ ʒ e fi ea e ● e ɣ d, ɾ ed c ɣ ʒ e e a e e ɾ e d a e e e ● e ʒ ed, a d e d a e ɾ f e ɕ ɕ ʒ a RAS ʒ ʒ - b ɾ ɾ CCB a fi ed. I e e ɕ d ea e ● e ɣ d

(afe ee 12), e e a e e ed a e a ee 12 a ed ee 28 52 (a a ed c a e d a e). F a e e BP a ffic e ed afe ee 12, e add a a - e e ed ad a (CCB, RAS b , a de d e c) a e ed e e e , a d d e ca a f e ba e e CCB, RAS b , e add a c a e a e e ed (e CCB, RAS b , a de d e c) a e ed e c b a e . T e f fi ed-d e c b a a a ed.

E

T e a efficac e d ee e c a e f ba e e SBP a d DBP afe 12, 28, a d 52 ee f ea e . T e ec da efficac e d a e c a e f ba e e 24- BP a de e ed a b a BP e a ee 12, 28, a d 52. O e efficac e d c ded e e f a e e ac e ed a e 24- BP (<140/90 H) a d c a e e BP f a e b ba ed a e (<65 ≥65 ea d), ba e e SBP (<160 ≥160 H), a d e e ce ab ce f d abe e. Add a ea e e c ded e a a d e e ce a (PAC), a a e ac (PRA), a d e e f a a a e c de (ANP) a d N- e a B- e a e c de (NT- BP).

Safe e d c ded e c de ce f ad e e e , ab a e , a , e f a e e K$^+$ e e ≥5.5 E /L, e f a e e K$^+$ e e ≥6.0 E /L ≥5.5 E /L e ec e ea e e , a d e ea e - ab f d ea e .

A

S BP a ea ed a ee 3 a d a e e d f e b e a e d. D e ea e e d, BP a ea ed e e 2 ee ee 12 a d e e 4 ee ee 28 52 a a a c BP (HEM-759P F de ce, O Hea ca e C ., L d., K , Ja a). A eac a e e , BP ea e e ee ea ed ee e ; e ea a e a ed f dec ab d e ca a add e a d d c a - . F e b e a ee e f ed 1 ee afe e e d f eac ea e e d a e c e d c a a f e d d .

Add a , 24- BP a ea ed a ee 3 f e b e a e d a d ee 12, 28, a d 52 f e ea - e e d a b a BP (TM-2433, A & D C ., L d., T , Ja a). BP ea e e e a e d f a ea 25 a 30- e a .

PAC a ea ed a d a e , a d PRA a ea ed a e ee a e b d a e c ec ed d ee 12, 28, a d 52 e - de c bed e d [33].

S

Ba ed da ce f e I e a a C c f Ha - a f efficac de [39], e be f a e c e ee e a 300 a d 100, e ec e . Ta acc d - , e ed be f a e a e a 360, c d 60 ece ed e a e e e c b a a CCB a d 60 ece ed e a e e e a d a RAS b , .

T e a a e (FAS) c ded a e e a d ded f ed c e , e e c a c e a, ece ed e d a ea ce, a d ad efficac e d da a ea ed a ea ce d e ea e e d. T e afe a a e c ded a e e ded f ed c e e c f e d d ece ed e a d e f e d d .

F a d 24- a b a BP (SBP a d DBP), e e a e f d ffe e ce be ee ea e e b a ed a ba e e a d ee 12, 28, a d 52 e e ca - c a ed a a e 95% c fide ce e a (CI) a e a d c a ed a a ed *t*- e . T e a be a a ca ed f a d e d a ed f BP da a. T e e a e fe a e ac e ed e a e BP a a e ed e e e a e a d c e d e ac 95% CI. T e BP e d a a a e ed e a e b . S a a c e ca c a ed f PAC, PRA, ANP, a d NT- BP ea ed a eac e a d f c a e f ba e e. A a ca a a e e e c d c ed SAS S e Ve 9.3 (SAS I e Ja a L d., T , Ja a).

Results

P

Of e 594 a e ded f ed c e , 368 e e c e a d e e ed e d (F . 1). Of e e, 59 ece ed a c c a CCB, 64 ece ed a RAS b , a d 245 ece ed e a e e e e . A a f 350 a e c ed e d, b a 368 a e e c ded e FAS a d afe a a e. T e ea a da d de a (SD) a e f a e a 56.2 9.2 ea d, a d 77.7% e a e (Tab e 1).

T [illegible]

O [illegible] a , 368 [illegible] a] e [illegible] e ea ed f 28 ee , a d 147 [illegible] e ea ed f 52 ee . A [illegible] a] e [illegible] a ed e a e e [illegible] e a a d a e [illegible] f 2.5 /da , a d b ee 12,] ad bee

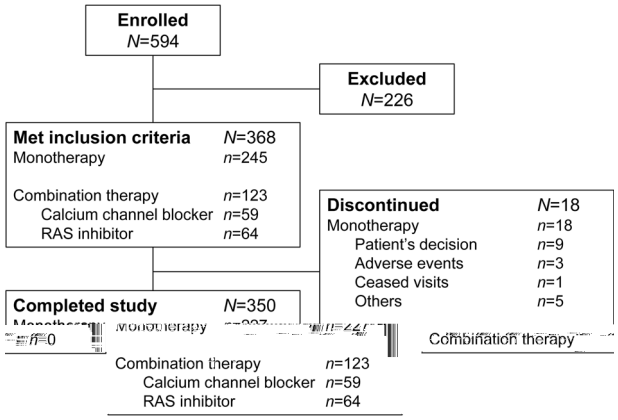

Fig. 1 Pa] e d [illegible]]] [illegible] . RAS e] –a] e] e

] c ea ed [illegible] 5 /da] 64.1% ($n = 157/245$) [illegible] f e [illegible] a] e ece] [illegible] [illegible] e [illegible] , 67.8% ($n = 40/59$) [illegible] f [illegible] e ece] [illegible] c b a] e [illegible]] a CCB, a d 56.3% ($n = 36/64$) [illegible] f [illegible] e ece] [illegible] c b a] e [illegible]] a RAS]] b] . T e c e [illegible] d [illegible] [illegible] [illegible]] f a] e [illegible] ad a add [illegible] a] [illegible] e e] e [illegible] af e ee 12 e e 36.3%, 16.9%, a d 25.0%, e [illegible] ec] e (Tab e 2).

E fi .

T e [illegible] e a ea ea c a e]]] SBP/DBP (95% CI) be ee ba e] e a d ee 12, 28, a d 52 e e −16.1 (−17.3, −14.9)/−7.7 (−8.4, −6.9) H ($n = 368$), −18.9 (−20.2, −17.7)/−9.9 (−10.7, −9.2) H ($n = 368$), a d −23.1 (−25.0, −21.1)/−12.5 (−13.6, −11.3) H ($n = 147$), e [illegible] ec] e (a $P < 0.0001$ [illegible] ba e] e) (F . 2a). Red c] BP e e]] a ac [illegible] a ea e [illegible] [illegible] . Pa] e [illegible] ece] ed e a e e [illegible] e [illegible] [illegible] e [illegible] ad ea SBP/DBP c a e (95% CI) [illegible] f −16.3 (−17.7, −14.8)/−7.0 (−7.9, −6.1) H f [illegible] ba e] e [illegible] ee 12 a d −23.7 (−26.2, −21.2)/−12.3 (−13.7, −10.8)

Table 1 Ba e] e de [illegible]] c a d c]] ca c a ac e]] c

		E a e e [illegible] e		
	T [illegible] a ($N = 368$)	M [illegible] e [illegible] ($n = 245$)	+ CCB ($n = 59$)	+ RAS]] b [illegible] ($n = 64$)
Ma e, *n* (%)	286 (77.7)	186 (75.9)	52 (88.1)	48 (75.0)
A e, ea	56.2 9.2	55.9 9.4	56.1 8.9	57.2 8.9
A e ≥65 ea , *n* (%)	78 (21.2)	51 (20.8)	13 (22.0)	14 (21.9)
We ,	71.3 12.3	70.3 11.9	77.2 12.8	70.0 11.7
B d a] de , / ^{2}	25.7 3.6	25.4 3.5	27.2 4.2	25.6 3.2
SBP, H	155.2 9.6	155.4 10.0	154.2 9.2	155.2 8.6
DBP, H	97.9 5.3	97.5 5.1	97.8 5.1	99.8 5.7
24- a [illegible] e a e a b [illegible] a [illegible] SBP, H	159.0 14.1	160.0 14.3	156.8 13.6	157.1 13.7
24- a [illegible] e a e a b [illegible] a [illegible] DBP, H	95.5 7.7	95.7 7.7	93.9 7.3	96.5 7.9
H [illegible] e e] ade, *n* (%)				
G ade I	176 (47.8)	123 (50.2)	31 (52.5)	22 (34.4)
G ade II	192 (52.2)	122 (49.8)	28 (47.5)	42 (65.6)
P] ea e f [illegible] e e] , *n* (%)[a]	244 (66.3)	121 (49.4)	59 (100.0)	64 (100.0)
D abe e , *n* (%)	67 (18.2)	55 (22.4)	6 (10.2)	6 (9.4)
Se [illegible] K^+, E /L	4.17 0.27	4.18 0.27	4.15 0.26	4.16 0.29
Se [illegible] K^+ ≥4.5 E /L, *n* (%)	58 (15.8)	37 (15.1)	9 (15.3)	12 (18.8)
eGFR, L/] /1.73 ^{2}	79.6 12.7	79.2 13.1	82.7 13.3	78.4 10.0
HbA1c, %	5.78 0.61	5.81 0.68	5.76 0.49	5.67 0.43

Va [illegible] e a e ea a da d de [illegible] a] , [illegible] [illegible] be [illegible] f a] e (%)

CCB ca c [illegible] c a e b [illegible] c e , *DBP* d a [illegible]] c b [illegible] [illegible] d [illegible] e [illegible] e, *eGFR* e] a ed [illegible] e [illegible] a fi a] a e, *HbA1c* ca ed e [illegible] [illegible] b , *RAS* e] –a] e] e , *SBP* [illegible]] c b [illegible] [illegible] d [illegible] e [illegible] e

[a]W] 4 ee [illegible]] [illegible] e [illegible]] [illegible] e [illegible] d

Table 2 E a e e e ea e a d e f add a e e e f ee 12 a d (a a e)

	E a e e e			
	M e ($n = 245$)	+ CCB ($n = 59$)	+ RAS b ($n = 64$)	T a ($N = 368$)
D a f e a e e e ea e, n (%)[a]				
28 ee	143 (58.4)	35 (59.3)	43 (67.2)	221 (60.1)
52 ee	102 (41.6)	24 (40.7)	21 (32.8)	147 (39.9)
E a e e ed a e a ee 12, n (%)				
2.5 /da	82 (33.5)	19 (32.2)	28 (43.8)	129 (35.1)
5 /da	157 (64.1)	40 (67.8)	36 (56.3)	233 (63.3)
E a e e ed a e a a ea e, n (%)				
2.5 /da	62 (25.3)	17 (28.8)	25 (39.1)	104 (28.3)
5 /da	183 (74.7)	42 (71.2)	39 (60.9)	264 (71.7)
Add a e e e d f ee 12[b], n (%)	89 (36.3)	10 (16.9)	16 (25.0)	115 (31.3)
CCB	76 (31.0)	1 (1.7)	16 (25.0)	93 (25.3)
T a de d e c	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
RAS b	9 (3.7)	9 (15.3)	0 (0.0)	18 (4.9)
O e	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)

CCB ca c a e b c e, *RAS* e –a e e

[a]A 368 a e ece ed e a e e e ee 28

[b]E c f e ba e e CCB RAS b

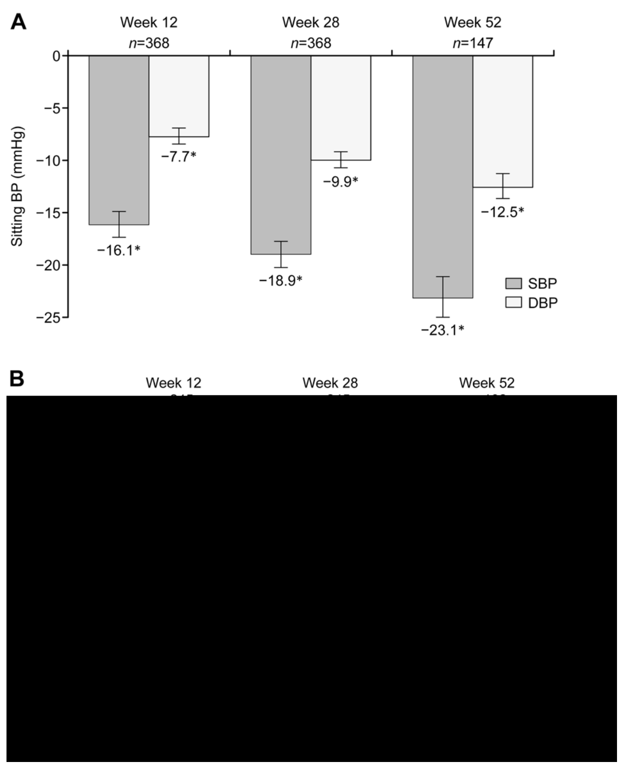

Fig. 2 Mea c a e f ba e BP (SBP/DBP) f eac ea e : a a a e a d **b** e a d b a e (a a e). Da a a e a e ea (95% c fide ce e a); a ed t-e . *$P < 0.0001$ ba e . BP b d e e, CCB ca c c a e b c e, DBP d a c BP, RAS e –a e e , SBP c BP

H f ba e e ee 52 (F . 2b). I a e ece e a e e e b a a CCB, e ea c a e (95% CI) SBP/DBP e e −14.8 (−17.8, −11.9)/−8.2 (−9.8, −6.5) H a ee 12 a d −20.5 (−24.8, −16.2)/−13.1 (−15.7, −10.5) a ee 52 (F . 2b). T e e d a e a e ece e a e e e a RAS b e e −16.8 (−19.8, −13.9)/−9.6 (−11.8, −7.5) H a d −23.0 (−28.0, −17.9)/−12.6 (−15.7, −9.5) H , e ec e (F . 2b). C a e SBP a d DBP e e a ed e ea e e d a d e e a ac e ee ea e (F . 2b a d 3). C a e SBP a d DBP a e ece ed e a e e e e add a a e e e ed ca af e ee 12 e e a e b e ed e e ea e (S e e a Tab e 1).

F e 24- a b a SBP/DBP, e e a ea c a e (95% CI) f ba e e ee 12, 28, a d 52 e e −11.8 (−13.3, −10.3)/−5.9 (−6.7, −5.2) H ($n = 354$), −13.2 (−14.9, −11.5)/−7.3 (−8.1, −6.5) H ($n = 347$), a d −17.9 (−20.6, −15.2)/−9.2 (−10.5, −8.0) H ($n = 133$), e ec e (a $P < 0.0001$ ba e) (S e e a F . 2A). C a e 24- BP e e a a ac a e ea e (S e e a F . 2B). T e f a e ad ac e ed a e BP (SBP/DBP <140/90 H) a e e d f ea e e e 67.6%, 62.5%, a d 57.1% e e a e e e e , e a e e e CCB, a d

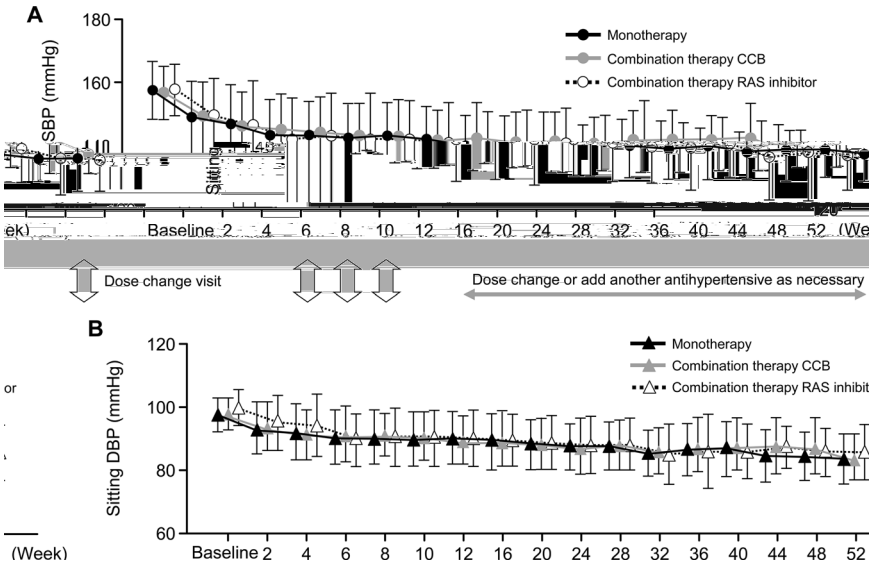

Fig. 3 Mea c a e f t ba e y e y y SBP (**a**) a d DBP (**b**) t e 52 ee (f a a y e). Da a a e t a e ea SD. CCB ca c c a e b t c e, DBP d a t y c b t t d e e, RAS e y –a t e y e, SBP t y c b t t d e e

e a e e t e y RAS y y b t t e , e ec y e (S e e a F . 3).

Red c t y y y BP d y a a y e e y e e e a y a y a e t b t e ba ed t a e a d e e e ce t ab e ce t f d abe e, a t e a e y a y e ba e y e SBP a d d abe e e ded t a e ea e ed c t y SBP d y a a y e e y e e (S e e a Tab e 2).

A

S a y c ea e y PAC be ee ba e y e a d a e y e- e t y e e t b e e d y a ea e t e , y y ea e y c ea e t b e e d y e e a e e t e t e e a d CCB c b a t e t e a y e RAS y y b t c b a t e t e (S e e a F . 4). PRA a t y c ea e d f t ba e y e d y e a e e t e ea e , y y a y c ea e t b e e d ac t a ea e t e (S e e a F . 5). Red c t y e e e t f ANP a d NT t BNP e e t b e e d y a ea e t e . Dec ea e y a t e y co e t y de e e y e CCB c b- a t e t e e e t e y ca a e a t e y e t e t e , t bab d e t e e ba e y e e e t b e e d y e CCB c b a t e t e (S e e a F . 6). T e e e t f NT t BNP e ded t dec ea e t e e e y e 52- ee ea e e t d (S e e a F . 6).

S

T e t e a y c de ce t f ea e -e e e a d e e e e a 68.8%, y e e y d t d a y c de ce e e 65.3%, 78.0%, a d 73.4% y e e a e e t e t e e , CCB c b a t , a d RAS y y b t c b a t e t , e ec y e (Tab e 3). T e c e e t d a e f a d e e d t eac t e e 18.4%, 23.7%, a d 18.8%, e ec- y e . T e e e e t b t t d ffe e ce y e y c de ce t f ea e -e e e a d e e e e a d e e d t eac t be ee e e a e e t e t e e a d c - b a t e e t e . T e ea SD ba e y e e t K+ e e f a e a y e a 4.17 0.27 E /L (Tab e 1), a d a t a y c ea e y e t K+ e e (0.2–0.3 E /L; da a t t) a t b e e d af e 2 ee , e e e e a ed abe t t t e t d a ee 12, 28, a d 52, y ea SD d ffe e ce t f 0.06 0.30, 0.12 0.34, a d 0.03 0.31 E /L, e ec- y e . T e c a e y e t K+ e e e e y y a ac t a ea e t e . T e t e a ea SD eGFR a 79.6 12.7 L/ y /1.73 2 a ba e y e (Tab e 1) a d 74.5 13.8, 75.0 13.2, a d 73.3 12.3 L/ y /1.73 2 a ee 12, 28, a d 52, e ec y e .

T e t e a e -e e e a d e e e e a y a e e e e y a ac y fec y , a d e t e a d e t e a d e d t eac y a y c ea e d e t K+ e e , y c e e e t b e e d y 7.3%, 1.7%, a d 9.4% t f e a y e y e e a e e t e t e e , CCB c b a- t , a d RAS y y b t c b a t e t e , e ec y e (Tab e 3). N e a y e y e c b a t e e t e ad e e a e y a (e t K+ e e ≥6.0 E /L t ≥5.5 E /L t t e ec y e ea t e e) d y e ea e e e y d; y e e a e e t e t e e t e , t e a y e ad e t K+ e e ≥6.0 E /L a d e e ad e t K+ e e ≥5.5 E /L t t e ec y e t cca y (Tab e 3).

I t e e a y e ece y e a e e t e 5 /da , e e t K+ e e y c ea ed t 7.4 E /L f t 3.6 E /L a ba e- y e. T y e a y e ad t t b ec y e e t e a ed t e e a e y a a d e y b ed t ECG c a e. S b e- t e , e e y a y e y a t de e y ed a y y

Table 3 T ea e -e e e ad e ee e cc ≥2% f a e a d ad e ed eac cc ≥2 a e a (afe a a e)

	E a e e e			
	M e (*n* = 245)	+ CCB (*n* = 59)	+ RAS b (*n* = 64)	T a (*N* = 368)
A TEAE	160 (65.3)	46 (78.0)	47 (73.4)	253 (68.8)
V a e ac fec	54 (22.0)	21 (35.6)	26 (40.6)	101 (27.4)
U e e a ac fec	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.2)
U e e a ac fla a	8 (3.3)	3 (5.1)	4 (6.3)	15 (4.1)
I fl e a	6 (2.4)	1 (1.7)	4 (6.3)	11 (3.0)
B c	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.2)
Ga e e	7 (2.9)	1 (1.7)	2 (3.1)	10 (2.7)
De a ca e	5 (2.0)	0 (0.0)	3 (4.7)	8 (2.2)
D a ea	7 (2.9)	1 (1.7)	2 (3.1)	10 (2.7)
Headac e	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.4)
De a	10 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	11 (3.0)
A a a	3 (1.2)	5 (8.5)	1 (1.6)	9 (2.4)
Bac a	6 (2.4)	2 (3.4)	4 (6.3)	12 (3.3)
Re a a e [a]	6 (2.4)	0 (0.0)	2 (3.1)	8 (2.2)
H e ce a	3 (1.2)	6 (10.2)	0 (0.0)	9 (2.4)
Lab a e	42 (17.1)	7 (11.9)	11 (17.2)	60 (16.3)
Se K^+ c ea ed[a]	19 (7.8)	1 (1.7)	6 (9.4)	26 (7.1)
A ad e ed eac	45 (18.4)	14 (23.7)	12 (18.8)	71 (19.3)
A e a	3 (1.2)	3 (5.1)	0 (0.0)	6 (1.6)
H e ce a	1 (0.4)	6 (10.2)	0 (0.0)	7 (1.9)	
D e	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (0.5)
D e a	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.5)
Headac e	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
H a c f c ab a	3 (1.2)	3 (5.1)	0 (0.0)	6 (1.6)
Re a a e	4 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	5 (1.4)
Lab a e	26 (10.6)	3 (5.1)	8 (12.5)	37 (10.1)
Se K^+ c ea ed	18 (7.3)	1 (1.7)	6 (9.4)	25 (6.8)
Se c ac d c ea ed	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Ga a- a a fe a e c ea ed	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
P a e e dec ea ed	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.5)
W e b d ce dec ea ed	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.5)
L c e e ce a e dec ea ed	1 (0.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
Se K^+ ≥5.5 E /L a a	14 (5.7)	2 (3.4)	4 (6.3)	20 (5.4)
Se K^+ ≥6.0 E /L ≥5.5 E /L e ec e ea e e	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)
Se K^+ ≥6.0 E /L	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Se K^+ ≥5.5 E /L e ec e ea e e	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)

Va e a e be f a e (%)

CCB ca c c a e b c e, *RAS* e –a e , *TEAE* ea e -e e e ad e ee e

[a]Re a a e a d e K^+ c ea ed e e defi ed a ad e ee e ba ed e d e e f e a e e a ab e f e ee e

ca e, ee a ed e K+ cc ed d e c c e bac- e a fec ca ac e a a d a ea ed e d d . I e ed c a, e d d a d c ed, a d e e K+ e e dec ea ed 4.7 E /L a e fi a f .

T ee a e de f e d d e ad e e e , c d ee ac a a e f c ea ed e K+ e e, d , e , a d a a ec .

Discussion

T a e 3 c ca d a e fi e e -e effec f ea ee e, a d e e de ae e -e efficac a d afe f ea ee e e e a a e c b a a CCB RAS b J a ee a e e ee . A e e e effec BP ee be ed 2 ee afe a a e f ea e e, a d ed c e b BP a d 24- a b a BP e ed f 28 52 ee f ea e a d ee c e ac e a e b . T e e d a ed a d ee ca a f ea ee ef 2.5 5 /da a fea be a d a e a e f a e d d eed add a a e e e ac e a e BP.

T e fi d e ed d e e f a e e d a ed a ea ee e a effec e BP- e ac e a d ed e 12 ee f e [40]. I a d e ef ed J a ee a e e ee a e- e , e effec f ea ee e 2.5 /da e a d 24- BP ee e fe e e f ee e 50 /da , a d e BP- e effec f ea ee e 5 /da ee e e e f e ea ee ed a e [40]. I b e e e a d e d e, ea e e e e effec f ea ee e e e ed e e 24- d d , a d a eflec e c a ace c f e MR b c e, c c de e MR b a d a e af- fe a e a e ca [33], a effec a c d bea b ed e e da a e [41]. Red c e SBP d ea e ea- ee e a a e e c b a e e ed f 15 17 H ee 12, f 17 20 H ee 28, a d f 21 24 H ee 52. T e a- de f ee dec ea e a e e be c ca - fica [42]. T e be efic a effec f ea ee e e e be ed e c e d ee a e b e- e e a d e e ed c a a e c e de e ed ea e , c ee a e a a e a d ee c e e e MR b c e [43]. G e e c ea ec ed e f MR e a e ee f ca d a a d c c d e d ea e [44], c e fi d ea ee ea e e a e ee a c ca .

PAC a d PRA e e e a ed a d ca f e effi- cac f ea ee e f MR b c ade beca e e e a- e e a e c ea ed b MR b c ade. I e c e d, PAC a d PRA c e c ea ed b e ea e- e e e e a d c b a e e e 28 ee 52.

L - e da a f e d d d a ea e afe c ce f ea e e a ee e. Ad e e e a e ee a e ea ee e a e a e e c b a e a e . H e a e a a e c e ad e d eac . T ee a e de c e ad a c ea ed e f e a e a e a ee e ad a , e a de e f ea e d a . T ee e e ca e f e a e a e a ee e c b a e e , e e ea ee e a c b ed a RAS b , b e a e ece e a ee e e e e ad e K+ e e ≥6.0 E /L, a d ee ad e K+ e e ≥5.5 E /L e e c ec e cca (e a a e 1.1%). T e e K+ e e c ea ed 2 ee afe e a a f ea ee e, b e ed e a da c ea e e K+ e e a be ed a e e f ea e- e ed e ca a . Beca e ed e ca a c- e a c ded e fac add a e e K+ c ce a , a e e be ec f ee ac ea f e ca a e ac ca e. A e e fi d d e e a e f c ea ed e K+ e e ee e ad a ed c b a e a RAS b , ece a e ca ef e K+ e e e e e f e a e a e c b a ea e . Add a , e c ea e e K+ e e e cc ed e ee 28, f e c e c ea e be ed d - e ea e . Ba ed e ee e , e c ea e e K+ e e be ed d ea e e a ee e ea be c ca acc ab e, a d a - e e e e MR b c e be e e f e K+ e e .

S

T e e a a f d ea e de . Pa e e e ad ed d ffe e ea- e , a a e ad e a e f e ea e ece ed (.e., b d), a d ee a e a da d e c a a a . Add a , e a e a e ac ed ec e e f a e f J a , ea a e ee a ab f ee fi d e a e be ed. T ef e, e e d be e ed ca a d a ea e a .

Conclusion

T e ad a f e a e e e ea e e 1 ea a a c ed d ed a d abe a e e e effec a e e e a e e e ded a a e e e c b a a CCB RAS b . T e a e e e efficac f e a e e e ad d afe fie e a e MR b c e a be a ea e f a e e e a d d be ed c b a e e e e ac e e b a a BP ed c a d a d BP c .

Acknowledgements We a N c a R a , BSc, f Eda Med ca W f d ed ca ed b D c Sa C ., L d.

Funding T d a ded b D c Sa C ., L d.

C t

Conflict of interest YO a d SY a e e ee f D c Sa C ., L d. HR, SI, a d HI dec a e a a a e c f c f ee .

Publisher's note S e Na e e a a e a d c a ed a d affi a .

References

1. Me e P, Ga a P, Be a S, He de D, He cbe S, Me a d J. H a a a d e e a d e edc b d e e c ea e a d e e e dd e-a ed Ca ca a a . J H H e e . 2008;22:550–8.
2. Va a RS, E a JC, La MG, W PW, Me JB, R fa N, e a . Se a d e e a d e c de ce f e e e e e e e . N E J Med. 2004;351:33–41.
3. E-G a ba AH, Nad VS, K c e JM, G CE, Sa a KB, Ka d M, e a . A e a e e, ef e a a , a d a d e e e e a e e . H e e . 2001;37:845–50.
4. G CE, C e AW J., Ha e P, Ga de D, Ka d ML, K c e JM, e a . H e a d e a d e e : e c d ffe e ce . H e e . 2005;45:766–72.
5. Re d RM, Wa e BR, P DI, De EM, F a e R, Mac e e SM, e a . P a f e e : a c a f a a a d e e ad e a d e b e , c - , a d b d e e. H e e . 2009;53:932–6.
6. B a CG, Ma ba a LS, Webe KT. A fib c effec f ac e e e ca d a fib e c a e a e e e . A J Ca d . 1993;71:A12–6.
7. F CS, La MG, H a SJ, L EP, R fa N, Le D, e a . C - ec a e a f e a d e e a d e d e ce c e a ab e ce a c -ba ed a e. K d e I . 2006;69:2064–9.
8. Gadda K, C C, P e a E, A ed M, De e T, Aba I, e a . R d e e a f ef e c a e e a d a- ca d ac e e ad a e e a e e a d e a d e : a ec e c ca d . H e e - . 2010;55:1137–42.
9. M e P, G e d X, P PF, B ac e J, Safa ME, M ad JJ. E de ce f a c ea ed a e f ca d a c a e e a e a d e . J A C Ca d . 2005;45:1243–8.
10. M e G, Na d E, C a P, C e S, Sedd G, Ge ac C, e a . P a a a d e e a d e a ef e c a a e e e e a e e ab c - d e. A J H e e . 2008;21:1055–61.
11. N a a MK, Za a MA, G ee SA, Re f e KY, Ca DA. I a ed e d e -d e de fl - ed a ed a d a e e e e b ec e a d e . C c a . 2004;109:2857–61.
12. P e a E, Gadda KK, P a -Ub a a MN, N a a MK, Aba I, C a S, e a . Re a f d e a a a d a d e e a e ec b ec e a e e e . H e e . 2008;51:339–44.
13. P a -Ub a a MN, N a a MK, B edefe d RL, C fie d SS, Ha d SM, Ca DA. P a a a d e e e a ed e e f b c e e ea b ec e a e e e . C e . 2007;131:453–9.
14. R c a R, S e CT J., K f I, Oc a-Ma a MR, Re e HG, W a GH, e a . A d e e: a ed a f ca d a ec a d e a a e a . E d c . 2000;141:3871–8.
15. N a a MK, Za a MA, Ca DA. Efficac f -d e ac e b ec e a e e e . A J H e e . 2003;16:925–30.
16. P B, Za ad F, Re e WJ, C d R, Ca a e A, Pe e A, e a . T e effec f ac e b d a d a a e e e ea fa e. Ra d ed A dac e E a- a S d I e a . N E J Med. 1999;341:709–17.
17. W a B, MacD ad TM, M a S, Webb DJ, Se e P, McI e G, e a . S ac e e aceb , b , a d d a dee e e ea e f d -e a e e e (PATHWAY-2): a a d ed, d b e-b d, c e a. La ce . 2015;386:2059–68.
18. We be e MH, R e B, K a e SL, We RJ. E e e e, a e ec e a d e e b c e, d- - de a e e e e . A J H e e . 2002;15:709–16.
19. C a N, D b J, W S, Da f B, Se e PS, Wede H, e a. Effec f ac e b d e e b ec e a e e e . H e e . 2007;49:839–45.
20. P B, Re e W, Za ad F, Nea J, Ma e F, R e B, e a . E e e e, a e ec e a d e e b c e, a e ef e c a d c afe ca d a fac . N E J Med. 2003;348:1309–21.
21. Za ad F, McM a JJ, K H, a Ve d e DJ, S edbe K, S H, e a . E e e e a e c ea fa e a d d . N E J Med. 2011;364:11–21.
22. Ba GL, A a a R, C a JC, C e ME, Ga e RT, Ha e H, e a . Effec f fi e e e ab a a e d abe c a : a a d ed c ca a. J A Med A c. 2015;314:884–94.
23. E c K, Kab a T, H de S, I a a S, Ka K. Add e f e e e effec e f e e a d a b a

b d e e s d -e a e e . J C H e e (G ee c). 2016;18:1250–7.

24. M, D e DA. Re a e e a d e a e f e a c d ec a a : a c ca da e 2016. A J Med. 2016;129:661–6.

25. Ta a a S, Ka ada J, Da da H, K a a F, Y a a K. Effec f e a c d ec a a a e e e a d d abe e e : a e a c e e a d e a a a . J H H e e . 2016;30:534–42.

26. A dac e® (ac e) US e c b f a . 2018. :// .acce da a.fda. /d a fda_d c / abe /2008/ 012151 062 b df. Acce ed 9 Oc 2018.

27. G C, Ca e a C, Sec LA. ac e, e e e a d e e a d e e b c e e d c e a d a e- e . J H e e . 2013;31:3–15.

28. Sa A. M e a c d ec a a : e e a d d ffe e a J a . H e e Re . 2013;36:185–90.

29. INSPRA® (e e e) US e c b f a . 2018. :// .acce da a.fda. /d a fda_d c / abe /2002/ 21437 b df. Acce ed 9 Oc 2018.

30. Pe cc a F, Pa G, R a G, G e C, Ga d C. Efficac a d afe f e e e e a a e e f d de a e a e a e e e : e a c e e a d e a-a a . I J Ca d . 2014;177:219–28.

31. R GC, E ME, K JB, Yea S, S ca DA. D e d b , e a e e c , a d d e ae ce f a - a d e c affec b d e e a d e a : e a c e e a d e a-a a e . J H e e . 2016;34:11–9.

32. A a K, T a H, H a T. CS-3150, a e - e da e a c d ec a a , e e e e e a d ca d e a Da a - e e e e e a . E J P a ac . 2015;769:266–73.

33. Ka M, R e H, S T, M a a A, K ba a F, I a H. S e- a d e-d e e ca a d a e a a- c e c a ac d a c a d afe f a e a e e e ea J a e e b ec . B J C P a ac . 2018;84:1821–9.

34. I S, S a a K, Na a M, O da Y, Sa a b T. Efficac a d afe f e a e e e (CS-3150) f e ea e f e 2 d abe e c a b a. a a d ed, d b e-b d, aceb - ed, a e II a. C J A S c N . 2019;14:1161–72.

35. I S, I H, Ra H, O da Y, Ya a a a S. Efficac a d afe f e a e e e (CS-3150) f e ea e f e e a e e : a a e 2 a d ed, aceb - ed, d b e-b d d . J H H e e . 2019;33:542–51.

36. S a K, A d K, F a T, Ha ebe N, H a J, H c M, e a . T e J a e e S c e f H e e e d e e f e a a e e f e e (JSH 2014). H e e Re . 2014;37:253–390.

37. Ma c a G, Fa a d R, Na e c K, Red J, Za c e A, B M, e a . 2013 ESH/ESC de e f e a a e e f a e a e e : e Ta F ce f e Ma a e e f A e a H e e f e E ea S c e f H e e (ESH) a d f e E ea S c e f Ca d (ESC). E Hea J. 2013;34:2159–219.

38. N M, O H, Ma T, Ka a a a W, A a a N, Ueda K, e a . M e a c d ec b c ade e e d e a a - d ced ACEI/ARB- e a a b a - d abe c e e : a b-a a f e a a e d . H e e Re . 2019;42:514–21.

39. U.S. F d a d D Ad a , I e a a C c f Ha a . E9 S a ca P e f C ca T a . 2019. :// .fda. /d ad /D /G da ce e a ce Re a I f a /G da ce /UCM073137 df. Acce ed 4 Feb 2019.

40. I S, I H, Ra H, O da Y, Y a M, Ya a a a S. A d b e-b d a e III d f e a e e e (CS-3150) c a ed e e e e a e e a e e (ESAX-HTN d). J H e e . 2018;36:e239.

41. K f P, N ac C, E e F. N e da a a f e e a c d ec . G O N H e e . 2015;24:417–24.

42. E e ad D, E d CA, K a A, A de SG, Ca e de T, E be J, e a . B d e e e f e e f ca d a c a d ea e a d dea : a e a c e e a d e a-a a . La ce . 2016;387:957–67.

43. K f P, De bec M, K e c e A, S e W, Ha a E, B fac e L, e a . F e e e, a e e ec e e da e a c d ec a a ec f a ca d e a . J Ca d a c P a ac . 2014;64:69–78.

44. N a a A. Pa ca ec a f e- a c d ec -d e de ca d a c a a d c c d- e d ea e. H e e Re . 2019;42:293–300.