

A krónikus vesebetegség kezelésének áttekintése, különös tekintettel a dapagliflozin alkalmazására

BARNA István

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A krónikus vesebetegség (CKD) a hipertónia és a diabetes gyakoriságának növekedése révén hazánkban több mint 1,5 millió embert érint. A vérnyomás céltartományban tartása csökkenti a végstádiumú vesebetegség kockázatát proteinuriás krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, de a nem proteinuriás CKD-ben szenvedő betegeknél is. Az alapbetegség kezelésétől függetlenül ACE-gátlóval vagy ARB-vel történik a terápia. Az SGLT-2-gátló kezelés bizonyítottan diabeteses és nem diabeteses proteinuriás és nem proteinuriás krónikus vesebetegségben az artéria afferens vasoconstrictiójával védi a glomerulust a tubuloglomerularis feed-back révén, és a tubulussejtekben csökkenti a glükóz- és a nátriumkoncentrációt. Dapagliflozin CKD-ban alkalmazva, cukorbetegségben és nem cukorbetegségben, a betegség progresszióját lassítja (A evidencia). Javítják a glomerularis funkciót, csökkentik a fehérjeürítést. A kezelések során az újonnan kialakuló diabeteses betegek számának csökkenése és a hematokritérték növekedése is igazolt.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség kezelése, SGLT-2, gátlás, dapagliflozin

An overview of the treatment of chronic kidney disease with peculiar regarding to the use of dapagliflozin

Barna I.

Summary – Chronic kidney disease (CKD) affects more than 1.5 million people in Hungary through the increase in the frequency of hypertension and diabetes. Keeping blood pressure within the target range reduces the risk of end-stage renal disease in patients with chronic renal disease with proteinuria, but also in patients with non-proteinuria CKD. Regardless of the treatment of the underlying disease, therapy is with an ACE inhibitor or ARB. Inhibition of SGLT2 has been shown to protect glomeruli through tubuloglomerular feed-back through afferent vasoconstriction in the diabetic and non-diabetic chronic renal patients with non-proteinuria and to reduce glucose and sodium concentrations in tubule cells. Dapagliflozin, when used in CKD, slows the progression of the disease in diabetic and non-diabetic patients (evidence A). They improve glomerular function, reduce protein excretion. A reduction in the number of newly developing diabetic patients and an increase in hematocrit have also been demonstrated during treatment.

Keywords: treatment of chronic kidney disease, SGLT-2-inhibition, dapagliflozin

Bevezetés

A krónikus vesebetegség (CKD) a hipertónia és a diabetes gyakoriságának növekedése révén hazánkban több mint 1,5 millió embert érint. Minden vesebetegségben (akár akut, akár krónikus) szenvedő betegnél meg kell határozni a glomerularis filtrációs rátát (eGFR) és az albuminuria mértékét (1). A kezdeti vesekárosodás hátterében számos állapot állhat, amely a tünetmentes haematuriától a dialízist igénylő veseelégtelenségig sok eltérést magában foglalhat.

A vese képes alkalmazkodni a károsodáshoz a fennmaradó normálnefronok szűrési sebességének növelésével, a folyamatot adaptív hiperfiltrációnak nevezzük. Az adaptív hiperfiltráció, bár kezdetben előnyös, úgy tűnik, hogy a fennmaradó nefronok

glomerulusainak hosszú távú károsodását eredményezi, ami proteinuriában és progresszív veseelégtelenségben nyilvánul meg. A CKD-ben szenvedő betegek funkcióinak fokozatos csökkenése kezdetben tünetmentes. Előrehaladott veseelégtelenség esetén azonban különböző klinikai jelek és tünetek figyelhetők meg, beleértve a folyadék-visszatartást, a hyperkalaemiát, a metabolikus acidosist, a magas vérnyomást, anaemiát és az ásványi és csontrendszeri rendellenességeket. A klinikai állapot megnyilvánulásai közé tartozik az étvágytalanság, hányinger, hányás, szívburokgyulladás, perifériás neuropathia és központi idegrendszeri rendellenességek (a koncentráció elvesztésétől a letargián át a görcsrohamokig, kómáig és halálig). A CKD egyik stádiumából a másikba való progressziójának sebessége az alapbetegségtől, a társbetegségek meglététől vagy hiányától, a

Levelező szerző:

Dr. Barna István,
Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati
és Onkológiai Klinika (SE-BOK);
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A
E-mail:
barna.istvan@med.semmelweis-univ.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.031>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(5):296-301.

kezelésektől, a társadalmi-gazdasági állapottól, az egyéni genetikától, az etnikai hovatartozástól és egyéb tényezőktől függően változik (1. táblázat).

Epidemiológiai adatok felhasználásával a becsült eGFR romlási sebessége >60 és <60 ml/perc/1,73 m² érték között körülbelül 0,5 százalék évente. 15-60 ml/perc/1,73 m² közötti eGFR-ről a végstádiumú betegségre való átmenet romlási sebessége átlagosan évi 1,5 százalék lehet (2). A vesekárosodás vagy csökkent funkció legalább három hónapig tartó fennállása szükséges a krónikus vesebetegség és az akut vesebetegség (AKI) megkülönböztetéséhez. A CKD önmagában független nagy kockázati tényező a szív- és érrendszeri betegségekben. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél a halálozás kockázata, különösen a szív- és érrendszeri betegségek miatt, sokkal nagyobb, mint annak a kockázata, hogy végül dialízisre lesz szükség (3).

A folyamat megelőzését segítő angiotenzin-konvertálóenzim-(ACE-) gátlóval vagy angiotenzin-II-receptor-blokkolóval (ARB) és a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) -gátlókkal végzett kezelés lassíthatja a betegség progresszióját. Ezek a készítmények igen hatékonyak, és akkor lesz a legnagyobb az előnye, ha a visszafordíthatatlan hegesedés kialakulása előtt kezdjük őket alkalmazni (4).

A CKD-s beteg általános kezelése

A csökkent vesepertúzió, hypovolaemia (például hányás, hasmenés, vizelethajtó használata, vérzés), hypotensio (myocardialis diszfunkció vagy szívburokbetegség miatt), fertőzés (például szepszis) és eGFR-t csökkentő gyógyszerek (például nem szteroid gyulladáscsökkentők) alkalmazása gyakori okai a vesefunkció potenciálisan visszafordítható romlásának. Ezekben az esetekben a volumenpótlás önmagában is nagy segítséget jelent. A hemodinamikailag közvetített vesekárosodás fő szövettani megnyilvánulása a másodlagos fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS). Így a proteinuria jellemzően jelen van a progresszív CKD-ben szenvedő betegeknél, még olyan primer tubulointerstitialis betegségekben is, mint a refluxnephropathia.

Nephrotoxicus gyógyszerek alkalmazása

A veseműködést károsan befolyásoló gyógyszerek vagy diagnosztikai szerek alkalmazása a veseműködés romlásának gyakori oka. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében a gyakori vesekárosítók közé tartoznak az aminoglikozid antibiotikumok (különösen a nem beállított dózisokban), a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és a radiológiai kontrasztanyagok. Ezek adását ezért kerülni kell, vagy csökkentett dózisban, megfelelő volumenadással kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél fennáll a krónikus vesebetegség.

Húgyúti elzáródás

A húgyúti elzáródást mindig mérlegelni kell olyan betegeknél, akiknél megmagyarázhatatlanul romlik a veseműködés, bár prosztatabetegség hiányában ez sokkal ritkább, mint a csökkent vesepertúzió. A lassan kialakuló obstrukcióban szenvedő betegek vizeletvizsgálata jellemzően nem változott, nincsenek vesére utaló tünetek, és kezdetben a vizeletürítésük is megmarad.

Vérnyomás kezelése krónikus vesebetegekben

A hypertonia a CKD-ben szenvedő betegek megközelítőleg 80-85 százalékában fordul elő (5). A vérnyomás céltartományban tartása csökkenti a végstádiumú vesebetegség (ESKD) kockázatát, proteinuriás krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, de a nem proteinuriás CKD-ben szenvedő betegeknél is. Az intenzív vérnyomáscsökkentés csökkenti a krónikus vesebetegségben szenvedő betegek mortalitását. Az agresszív, korai és gyors vérnyomáscsökkentés halálozást csökkentő hatása a legnyilvánvalóbb, amit a betegek hosszú távú követése igazolt. A magas vérnyomás kezelése lassíthatja a proteinúriával járó CKD progresszióját és csökkentheti a cardiovascularis szövődmények arányát. A CKD-ben szenvedő betegek gyakran hypervolaemiások, és sok esetben vizelethajtó kezelést igényelnek a célvérnyomás eléréséhez.

1. táblázat. A krónikus vesebetegség besorolása a glomerularis filtrációs ráta és az albuminuria alapján

GFR-szakaszok	GFR (ml/perc/1,73 m ²)	Feltételek
G1	≥90	normál vagy magas
G2	60-tól 89-ig	enyhén csökkent
G3a	45-től 59-ig	enyhén vagy közepesen csökkent
G3b	30-tól 44-ig	közepesen-súlyosan csökkent
G4	15-től 29-ig	erősen csökkent
G5	<15	veseelégtelenség (a D hozzáadásával, ha dialízissel kezelik)
Az albuminuria szakaszai	AER (mg/nap)	Feltételek
A1	<30	normálhoz képest enyhén megnövekedett (a kockázat előrejelzése céljából felosztható)
A2	30–300 között	mérsékelten emelkedett
A3	>300	erősen megnövekedett (a differenciáldiagnózis, a kezelés és a kockázat előrejelzése céljából nephroticusra és nem nephroticusra osztható)

A kiváltó ok kezelése

A CKD kiváltó okának kezelése megállíthatja vagy csökkentheti a betegség progresszióját (autoszomális domináns policisztás vesebetegség, diabeteses vesebetegség, elhízás, glomerularis betegség, vírusfertőzések, hematológiai rendellenességek, szív- vagy májbetegségek). A CKD-ben szenvedő proteinuriás betegek progressziójának lassítására szolgáló terápia az alapbetegség kezelésétől függetlenül az ACE-gátlóval vagy ARB-vel történő terápia. CKD-ben szenvedő betegeknek alkalmazva az angiotenzingátlás gyakori mellékhatásai közé tartozik a GFR enyhe vagy közepes átmeneti csökkenése és a hyperkalaemia. A GFR csökkenése röviddel a terápia megkezdése után vagy a dózis emelése után következik be. Hyperkalaemia röviddel a terápia megkezdése után vagy később, ha a CKD progresszív, előfordulhat.

A proteinuriás CKD-ben szenvedő betegek (cukorbetegséggel vagy a nélkül) számára előnyös az SGLT-2-gátló kezelés. Míg a vesevédő hatásokat bizonyító vizsgálatok többségét diabeteses vesebetegségben szenvedő proteinuriás betegeken végezték, bizonyító adatok igazolták, hogy ezek az előnyök a nem cukorbeteg proteinuriás betegekre is kiterjednek (6). Az SGLT-2-gátlók úgy hatnak, hogy az SGLT-2-n keresztül gátolják a glükóz reabszorpcióját a proximális tubulusban, ami csökkenti a vese glükózküszöbét, és jelentős glucosuriához vezet. Az SGLT-2-gátlóknak további hatása, hogy csökkentik a nátrium reabszorpcióját, az így létrejövő natriuresis csökkenti az intravasculáris térfogatot és a vérnyomást, és növeli a nátrium bejutását a macula densába. A macula densába való fokozott nátriumszállítás normalizálja a tubuloglomerularis visszacsatolást, és ezáltal csökkenti az intraglomerularis nyomást (azaz csökkenti a glomerularis hiperfiltrációt) az abnormálisan kitágult afferens arteriola összehúzódása révén. A glomerularis hiperfiltráció ezen csökkenése lelassíthatja a vesebetegség progressziójának sebességét. A vese védelmét hemodinamikai úton a csökkenő vérnyomás, after és preload csökkentése révén éri el. Az endothelfunkció javulása mellett a testsúly csökkenése, az inzulinérzékenység javulása, a zsírszövet mennyiségének csökkenése észlelhető. A vesében a RAAS gátlása, natriuresis/glucosuria, ozmotikus diuresis, a tubuloglomerularis feed-back okozta afferens vasoconstrictio, az afferens arteriola szimpatikus tónusának modulációja, az intraglomerularis nyomás csökkenése, a hiperfiltráció csökkenése, csökkenő albuminuria és a renalis eritropoetin (EPO) serkentése révén a hematokrit emelkedése figyelhető meg (7).

Brauwald professzor, az Amerikai Kardiológiai Társaság elnöke a 21. század sztatinjának nevezte az SGLT-2-receptor gátlóit, amikor összefoglalta az orvosi gyakorlat jelentős fejlődéséért felelős gyógyszereket. Az aspirin, a penicillin és a sztatinok hatásmechanizmusának felfedezése, fejlesztése és tisztázása figyelemre méltó sikertörténet, mindegyiket Nobel-díj koronázza meg (8).

A vese védelmének nem gyógyszeres lehetőségei

A fehérjemegszorítás lassíthatja a CKD progresszióját. A döntően növényi eredetű élelmiszerek fogyasztása, a fehérje- és sószegény étrend segíthet a glomerularis hiperfiltráció mérséklésében, a vesefunkció hosszabb ideig tartó megőrzésében, a sav-bázis homeosztázis és a bélmikrobiom kedvező változásaiban. Az

étrendben a fehérje mennyiségének megszorítása lassítja a GFR romlását (B evidencia). A kezelés során a 0,8 g/ideális ttkg fehérjefelvételt érdemes tartani (B evidencia). A naponta elfogyasztható fehérjemennyiség 50%-át állati eredetű, 50%-át pedig növényi eredetű fehérjékből javasolt biztosítani. A csökkentett foszforfelvétel mérsékli egyrészt a vesebetegség előrehaladását, másrészt a csont-, ízületi, a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulását. A napi foszforfelvétel 800 mg-nál ne legyen több. A sószegény étrend követését jelzi, ha a 24 órás gyűjtött vizeletben 180 mmol-nál kisebb nátriummennyiség mérhető (9).

A *dohányzás* összefüggésben áll a vesebetegség (elsősorban nephrosclerosis) kialakulásának fokozott kockázatával, emellett fokozza a progresszió ütemét a fennálló CKD-ben szenvedők körében (10). A magasvérnyomás-betegség következtében észlelhető vesekárosodás progressziójában a dohányzás egyértelműen gyorsítja a veseműködés romlását (I.A evidencia). A dohányzás elhagyása jelentősen csökkenti a veseelégtelenség kockázatát.

A krónikus metabolikus acidosis bikarbonáttal történő kiegészítő kezelése lelassíthatja a végstádiumú vesebetegség progresszióját. A cukorbetegben a vércukorszint normalizálása lelassíthatja az albuminuria kialakulását, a microalbuminuria nyilvánvaló proteinuriává történő növekedését és az eGFR-vesztést is.

A CKD *vérszegénysége* a legtöbb betegnél normocitás és normokró, és elsősorban a vese csökkent eritropoetintermelésének, amely feltételezhetően a működő vesetömeg csökkenését tükrözi és a vörösvértestek túlélési idejének megrövidülésének köszönhető. A vérszegénység sok CKD-ben szenvedő betegnél gyakori, predialízisben is, és később az anaemia egyre gyakoribbá válik, amikor az eGFR-értékek 60 ml/perc/1,73 m² alá csökken, ez különösen érvényes cukorbetegben. Az eritropoetin és vas adása nemcsak tünetileg, hanem morbiditás és mortalitás szempontjából is szükséges a betegek számára.

Az SGLT-2-gátló dapagliflozin alkalmazása krónikus vesebetegségben (CKD) és diabeteses krónikus vesebetegségben (DKD)

Az SGLT-2-gátlókról hazai szerzőktől a 2019-ben megjelent könyvben, illetve cikkekben olvashattunk (11–13). A szerzők egyértelműen megfogalmazzák, hogy az SGLT-2-gátlók a vesebetegségek széles skáláján alkalmazható aspecifikus vesevédő hatású szerek. Az artéria afferens vasoconstrictiójával védik a glomerulust a tubuloglomerularis feed-back révén, és a tubulussejtekben csökkentik a glükóz- és a nátriumkoncentrációt. A dapagliflozin kedvező cardiorenalis hatásáról is olvashattunk, összehasonlítva az egyes gyógyszerek tulajdonságait. A cikkben is megjegyzi a szerző, hogy a DAPA-HF vizsgálat volt az első tanulmány, amelyben a dapagliflozin szívelégtelenséget, illetve cardiovascularis mortalitást csökkentő (18%-kal) hatását mind diabeteses, mind nem diabeteses betegekben igazolták placebóval kezeltekkel összehasonlítva (14, 15).

Dapagliflozin cukorbetegségben (2DM)

A DERIVE vizsgálat a dapagliflozin hatékonyságát és biztonságosságát tesztelte 2-es típusú diabetesben szenvedő olyan betegek körében, akiknél a renalis funkció mérsékelten beszűkült

volt (CKD 3. stádium: eGFR: 45–59 ml/min/1,73 m²). A kettős vak, összehasonlító jellegű, fázis III vizsgálatban az aktív ágon (n=160) a betegek a véletlen besorolás elve alapján napi 10 mg dapagliflozint, a kontrollágon (n=161) pedig placebót kaptak. A bevásztási HbA_{1c} 7,0–11,0% közt, a követés tartama 24 hét volt, elsődleges végpontként a HbA_{1c}-csökkenés mértékét értékelték. A vizsgálat 24. hetére a dapagliflozint kapók csoportjában a HbA_{1c}-érték szignifikánsan jobban csökkent (különbség a két ág között -0,34%, p<0,001). A dapagliflozinágon értékelhetően előnyösebben alakult a testsúly (különbség -1,25 kg, p<0,001), az éhomi vércukor (különbség -0,9 mmol/l) és a szisztolés vérnyomás (különbség -3,1 Hgmm, p<0,05). Az eGFR értéke jobban csökkent a 24. héten a dapagliflozinágon (különbség -2,49 ml/min/1,73 m²), de a gyógyszer elhagyását követő három héttel az érték visszatért a kiindulási szintre. A mellékhatások terén nem volt érdemi különbség a két csoport között. Az eredmények arra utalnak, hogy a dapagliflozinnal folytatott kezelés előny/kockázat aránya pozitív a CKD 3A stádiumban lévő 2-es típusú cukorbeteg körében is (16, 17). Dapagliflozinnal kezeltéknél az élettartam és az életminőség mind diabeteses, mind nem diabeteses szívelégtelenségben szenvedőkben egyaránt javult és a költségek is mérséklődtek (18).

Dapagliflozin alkalmazása krónikus vesebetegségben (DAPA-CKD study)

A nem cukorbeteg krónikus vesebetegségben szenvedők SGLT-2-gátlókkal történő hatásos kezelését bizonyító adatok a DAPA-CKD vizsgálatból származnak. Ebben a vizsgálatban 4304,

25–75 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékű és 200-5000 mg/g vizelet albumin-kreatinin arányú személyt véletlenszerűen dapagliflozinnal (10 mg naponta) vagy placebóval kezeltek. A résztvevők hozzávetőleg egyharmada nem szenvedett cukorbetegségben, közülük nagy többségük krónikus glomerulonephritis vagy hypertoniás nephrosclerosis miatt volt krónikus vesebeteg. A medián 2,4 éves követési idő alatt a dapagliflozin csökkentette az összes okból bekövetkező mortalitást (4,7 versus 6,8 százalék), az ESKD előfordulását (5,1 versus 7,5 százalék), valamint az eGFR 50 százalékos vagy nagyobb csökkenésének kockázatát (5,2 versus 9,3 százalék). A dapagliflozin jótékony hatása hasonló volt cukorbetegségben szenvedő és nem szenvedő betegeknél, valamint súlyos CKD-ben szenvedő és nem szenvedő betegeknél (azaz eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) (19–21). (2. táblázat).

A vizsgálat során egy alcsoport-analízisben a mellékhatások értékelése történt és a vizsgált periódusban nem volt különbség a placeboággal összehasonlítva. A súlyos mellékhatások (SAE-k) általános előfordulása számszerűen kevesebb volt a dapagliflozinnal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél mindkét CKD-stádiumú csoportban. Bár a vesével összefüggő mellékhatásokat gyakrabban figyelték meg a 4. stádiumú CKD-ben szenvedő betegeknél a kiinduláskor, sem a betegek aránya (15% versus 13%), sem a vesével kapcsolatos nemkívánatos események előfordulásának relatív esélye (1,12; 95%-os CI: 0,71–1,77) szignifikánsan nem emelkedett a dapagliflozinra randomizált betegeknél. A dapagliflozint a 4. stádiumú CKD-ben és albuminuriában szenvedő betegek terápiás fegyvertárának részének kell tekinteni (22).

2. táblázat. Renalis, kardiális végpontok és a halálozás 2DM és diabetes nélkül a DAPA-CKD vizsgálatban

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo		Relatív hazard (95%-os CI)	Interakciós P-érték
	Eseményt tapasztalt betegek száma/teljes betegszám				
Elsődleges végpont					0,24
Összesen	197/2152	312/2152		0,61 (0,51, 0,72)	
2-es típusú diabeteses	152/1455	229/1451		0,64 (0,52, 0,79)	
Nincs 2-es típusú diabetes	45/697	83/701		0,50 (0,35, 0,72)	
Renalis végpont					0,57
Összesen	142/2152	243/2152		0,56 (0,45, 0,68)	
2-es típusú diabeteses	103/1455	173/1451		0,57 (0,45, 0,73)	
Nincs 2-es típusú diabetes	39/697	70/701		0,51 (0,34, 0,75)	
CV-halálozás vagy hHF					0,78
Összesen	100/2152	138/2152		0,71 (0,55, 0,92)	
2-es típusú diabeteses	85/1455	119/1451		0,70 (0,53, 0,92)	
Nincs 2-es típusú diabetes	15/697	19/701		0,79 (0,40, 1,55)	
Halálozás bármely okból					0,25
Összesen	101/2152	146/2152		0,69 (0,53, 0,88)	
2-es típusú diabeteses	84/1455	113/1451		0,74 (0,56, 0,98)	
Nincs 2-es típusú diabetes	17/697	33/701		0,52 (0,29, 0,93)	

CV = cardiovascularis; hHF = szívelégtelenség alatti hospitalizáció; 2DM = 2-es típusú diabetes.

A vizsgálat során a diabetesek 13%-ában, a nem diabetesek 7%-ában igazoltak szívelégtelenséget is. A cardiovascularis halálozás 2,1% vs. 1% volt 2DM vs. nem diabetes csoportban. Az összhálozás 3,1% volt, a diabetes csoportban 3,5%, a nem diabetesek közt 2,3%. A vizsgálati periódus végén mind a szívelégtelenség, mind a beszűkült vesefunkció kedvező, szignifikánsan javuló változást mutatott (23). Az újonnan kialakuló 2-es típusú cukorbetegség előre meghatározott végpont volt mind a DAPA-CKD, mind a DAPA-HF vizsgálatokban.

Nagy betegcsoport fehérjeürítésének elemzése során a dapagliflozinnal (n=965) vs. placebóval (n=934) kezelték az összehasonlító elemzésében a vizsgálati periódus végén átlagosan 42,9%-kal volt kisebb a fehérjeürítés, és 29,3%-kal volt kevesebb a vizelet albumin/kreatinin arány (95%-os CI: 25,2–33,1, $p < 0,0001$) a dapagliflozin csoportban (24).

Vesebiopsziával igazolt IgA-nephropathiában szenvedő (n=254) betegek placebokontrollált vizsgálatában a DAPA-CKD alcsoport-analízise során a betegek 10 mg dapagliflozinkezelésben részesültek. A kezelték körében az eGFR több mint 50%-os csökkenése és a végstádiumú veseelégtelenség vagy a szív- és érrendszeri betegségek miatti halálozást a 16. hónaptól szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a placebóval kezelték közt. A negyedik hónaptól a fehérje/kreatinin hányados is szignifikánsan csökkent, és ez a 36. hónap végén is egyértelmű ($p \leq 0,001$) (25).

A DAPA-CKD előre meghatározott másodlagos analízisében a dapagliflozin placebóval szembeni hatását értékelték szövettanilag igazolt fokális szegmentális glomerulosclerosis esetén (FSGS) CKD-ben szenvedő betegeknél. A kezelték közt az elsődleges vesevégepontok (eGFR-romlás, végstádiumú veseelégtelenség) szignifikánsan kedvezőbbek voltak a kezelt csoportban (OR 0,45 [0,13, 1,49]) (26).

A 2022-ben, a *Lancet*-ben megjelenő tanulmányban, két különböző randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálatot elemeztek. A résztvevők kórelőzményében nem szerepelt cukorbetegség és a HbA_{1c} kevesebb, mint 6,5%. Az újonnan kialakuló 2-es típusú cukorbetegséget a HbA_{1c} sorozatos vizsgálati mérésével azonosították (két egymást követő érték $\geq 6,5\%$). A 2-es típusú cukorbetegség megjelenéséig eltelt időt egy Cox-féle arányos kockázati modellben elemezték a véletlen besorolástól a kezelés végéig. A dapagliflozinkezelés csökkentette az újonnan kialakuló 2-es típusú cukorbetegség előfordulását mind krónikus vesebetegségben, mind szívelégtelenségben szenvedők körében. A szerzők az egyértelmű kedvező adatok mellett sem találtak elegendő érvet, hogy megmagyarázzák az újonnan kialakuló cukorbetegség megfigyelt csökkenését, hisz a HbA_{1c} nem változott a vizsgált periódusban (27).

Az anaemia prevalenciája a CKD-stádiumokkal emelkedik, míg 1. stádiumban 20% alatt, 5. stádiumban több mint 50%-ban észlelhető. Az anaemia nemcsak az életminőséget rontja, hanem a cardiovascularis morbiditást és mortalitást is. Különös jelentőségű ezért, hogy az SGLT-2-gátló terápia a hematokrit mérsékelt emelkedésével (2-4%-os) jár a placebóhoz képest (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin és ertugliflozin). Az emelkedés 2-es DM és második vagy harmadik stádiumú CKD kezelése során kimutatható, függetlenül a vesefunkciótól, de 4-es stádiumú CKD-ban már nem növeli a HT-értéket. Az SGLT-2-gátlók vizelethajtó hatásuk révén növelik a vizelet mennyiségét, ami 24 órában tetőzik, és a vizelet mennyisége

egy héten belül visszatér a kiindulási értékre, ami azt jelenti, hogy a hematokrit növekedése nem magyarázható csak a diuresisből eredő hemokoncentrációval. A dapagliflozinkezelés megkezdését követően az eritropoetin szintje emelkedik, és a második és negyedik hét közt tetőzik. A reticulocytaszám az eritropoetinnel együtt növekszik, ezt követi a hemoglobin és a hematokrit emelkedése. Ezek a klinikai megfigyelések arra utalnak, hogy a hematokrit növekedése az SGLT-2-inhibitor terápiahoz kapcsolódik és az erythropoiesis fokozódásával jár. A lehetséges magyarázatok közé tartozik, hogy 2-es DM-ben az SGLT-2-inhibitorok csökkentik az ATP-felhasználást a Na⁺/K⁺ pumpa révén és mérséklék a metabolikus stresszt a proximális tubularis hámsejtekben, ezáltal csökkentik a hypoxiát a proximális tubulusok mikro környezetében. 2-es DM-ben a hematokrit emelkedése az SGLT-2-gátló kezelés megkezdése után a proximális tubulusok metabolikus stresszének csökkenésének markere. A hematokrit emelkedése is szorosan összefügg a szimpatikus hiperaktivitás csökkenésével, ami a cardiovascularis mortalitás és a szívelégtelenség csökkentését, illetve a szívelégtelenség kockázatát csökkenti (28).

Összegzés, üzenet

Az *Egészségügyi Közlönyben* 2021-ben megjelent hazai irányelvben diabetikus vesebetegség (DKD) esetén SGLT-2-gátlót javasolt alkalmazni a CKD progressziójának és a CVD kockázatának csökkentésére (A evidencia) (9). Az SGLT-2-gátlók mindegyike csökkenti a DKD progressziójának kockázatát és egyidejűleg megelőzi, illetve csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációt, illetve rehospitalizációt, valamint az atheroscleroticus cardiovascularis betegség kockázatát. A dapagliflozin eGFR 25 ml/perc/1,73 m² értékig egyedülálló módon adható készítmény (9).

A lezárt vizsgálatok arra utalnak, hogy krónikus vesebetegségben alkalmazott dapagliflozinkezelés során mind diabetikus, mind nem diabetikus állapotban javítják a glomerularis funkciót, csökkentik a fehérjeürítést. IgA-nephropathiában fokális szegmentális glomerulosclerosisban (FSGS) is a vesefunkció javulását mutatja, hogy az eGFR emelkedése figyelhető meg. A kezelése során az újonnan kialakuló diabetikus betegek számának csökkenése és a HT-érték növekedése is igazolt.

Irodalom

1. Shin JI, Chang AR, Grams ME, et al. Albuminuria testing in hypertension and diabetes: An individual participant data meta-analysis in global consortium. *Hypertension* 2021;78:1042-52. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17323>
2. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844. <https://doi.org/10.1001/jama.291.7.844>
3. Shlipak MG, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Controversies Conference Kidney International 2021;99:34-47. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
5. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996;50:1321. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.444>
6. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>

7. *Benczúr B.* Szerkesztőségi kommentár: Az SGLT-2-gátlók haszna: túl a glykaemiás hatáson című közleményhez. Balogh Z, Sira L. Az SGLT-2-gátlók haszna: túl a glykaemiás hatáson. LAM 2021;31(3-4):89-97. <https://doi.org/10.33616/lam.31.005>
8. *Braunwald E.* SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. European Heart Journal 2022;43:1029-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab765>
9. *Wittmann I, Ladányi E, Kárpáti I, Balla J, Barna I, et al.* Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnózisáról és kezeléséről. Egészségügyi Közlöny 2022;LXXI;18:1761-827.
10. *Orth SR, Hallan SI.* Smoking: A risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients - absence of evidence or evidence of absence? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:226. <https://doi.org/10.2215/CJN.03740907>
11. *Jermendy Gy, Wittman I.* SGLTS-gátlók a diabetológiai gyakorlatban. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2019.
12. *Jermendy Gy.* SGLT2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. Cardiologia Hungarica 2021;S139-42. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.1.39>
13. *Wittman I.* A nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók diabetológián innen és túl. Metabolizmus 2022;XV(23):28-31.
14. *Jermendy Gy.* Az SGLTS-2-gátlók kardiorenalis hatása. Metabolizmus 2022;XX(2):98-101.
15. *Halmosi R, Gál R.* A dapagliflozin alkalmazhatósága csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben. Orvostovábbképző Szemle 2020;58-63.
16. *Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, et al.* DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE study. Diabetes Obes Metab 2018 Jun 11. <https://doi.org/10.1111/dom.13413>
17. *Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.* DECLARETİMİ 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:3473-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
18. *Parizo JZ, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al.* Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiol. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1437>
19. *Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
20. *Wheeler DC, Stefánsson BV, Batishin M, et al.* The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrol Dial Transplant 2020;35:1700. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
21. *Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al.* Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2021;32:2352.
22. *Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorritz JL, et al.* Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease JASN September 2021;32(9):2352-61. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167>
23. *McCullough PA, Amin A, Pantalone KM, Ronco C.* Cardiorenal Nexus: A Review With Focus on Combined Chronic Heart and Kidney Failure, and Insights From Recent Clinical Trials. J Am Heart Assoc 2022;11:e024139. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024139>
24. *Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al.* Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [published online ahead of print, Oct 4, 2021]. Lancet Diabetes Endocrinol 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6)
25. *Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al.* 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;100:215-224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
26. *Wheeler DC, Jongs N, Stefánsson BV, et al.* Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the DAPA-CKD trial [published online ahead of print November 25, 2021]. Nephrol Dial Transplant 2021;gfab335. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335>
27. *Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al.* Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:24-34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00295-3)
28. *Motoaki Sano, Shinichi Goto.* Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects Circulation. 2019;139:1985-1987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>

REFERÁTUM

Az éjjeli időszak eltérő definícióinak a hatása az ambuláns vérnyomás-monitorozás során mért éjszakai vérnyomásértékekre

Nolde Janis M, Hillis Graham S, Atkins Emily, Von Huben Amy, Marschner Simone, Chan Justin, et al. Impact of various night-time period definitions on nocturnal ambulatory blood pressure. J Hypertens 2022;40(11):2271-2279. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003255>

A 24 órás vérnyomásmérésen alapuló éjszakai vérnyomás kiszámításához az éjszakai vérnyomásnak számos definíciója létezik. Nem tisztázott, hogy a különböző módon meghatározott éjszakai vérnyomásértékek milyen mértékben térnek el egymástól, az eltéréseknek van-e klinikai jelentősége, valamint, hogy a vérnyomásmérés adatok illesztésekor melyik éjszakai vérnyomásértékeket kell figyelembe venni. Összesen 512 fő 24 órás vérnyomásmérés-adatait elemezték az éjszakai vérnyomásértékek három eltérő definíciója alapján: 23:00–07:00, 01:00–05:00 és a vérnyomásmérés naplóját figyelembevételel mértek. A 23:00–07:00 órás időszakban mért átlagos éjszakai szisztolés vérnyomás 2,5 Hgmm-rel volt magasabb, mint 01:00–05:00 órai értékek átlaga és 1,6 Hgmm-rel magasabb, mint a vérnyomásmérés naplóját meghatározott éjszakai vérnyomás átlaga. A vizsgált személyek legalább 38,3%-ában a vérnyomáseltérés több mint 5 Hgmm volt, amikor eltérő módon határozták meg az éjszakai időszakot, ami a páciensek jelentős részében hipertóniának minősítéssel járt együtt. Amikor a vérnyomásmérés naplóját meghatározott

alvási időszak kevesebb, mint két órával tért el a fixen definiált 23:00–07:00 órás alvási időszaktól, a vérnyomáseltérések 3 Hgmm-nél kisebbek voltak. Amikor a naplózás alapján meghatározott alvási időszak és a fixen definiált 23:00–07:00 órás nyugalmi időszak között kettő-négy órás eltérés volt, az a szisztolés/diastolés vérnyomás 4,1/3,1 Hgmm-es, a négy-nyolc órás eltérés 6,8/6,1 Hgmm-es, a több mint nyolcórás eltérés 14,5/9,1 Hgmm-es különbségével járt együtt. Következésképpen, az eltérő módon definiált nyugalmi időszak átlagos vérnyomása a vizsgálti/kohorsz személyek esetében kismértékű és számos esetben korlátozott jelentőségű. Ugyanakkor a személyre lebontott adatok elemzése esetén a különbségek jelentősek lehetnek, amelyek az egyes személyek esetében a klinikai döntéshozatalra is kihathatnak. Azoknál a személyeknél, akiknél az alvás időszaka több mint két órával eltér a fixen definiált „éjszakai időszaktól”, a korrekcióhoz a vérnyomásmérés naplóját is figyelembe kell venni.

Vályi Péter