

A nátrium-glükóz kotranszporter-2-inhibitoroknak a diabetes mellitus kezelésén túlmutató reno- és kardioprotektív hatásai

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA

RENO- AND CARDIOPROTECTIVE
EFFECTS OF SODIUM-GLUCOSE
COTRANSPORTER 2 INHIBITORS
BEYOND TREATING DIABETES MELLITUS

Az eredetileg antidiabetikumként alkalmazott SGLT2-gátlók nem várt mértékben javították a szívbetegségek (elsősorban a szív-elégtelenség) kimenetelét és közel a felére csökkentették a renális események kockázatát diabeteses betegekben. Később ezeknek a szereknek az adása a primer renális végpontú vizsgálatokban és a szív-elégtelenségben szenvedő betegekben is jelentősen csökkentették a morbiditást és mortalitást – diabeteses és nem diabeteses betegekben egyaránt. Figyelembe véve ezeket az újabb eredményeket, a nemzetközi és hazai irányelvekben mind krónikus vesebetegségben, mind a szív-elégtelenség teljes spektrumában az SGLT2-gátlók elsőként választandó szereknek minősülnek, melyeket minél korábban kellene adni. 2024 elejétől végre már nemcsak 2-es típusú diabetesben, hanem diabetes nélkül krónikus vesebetegségben és csökkent ejekciós frakcióval járó szív-elégtelenségben is emelt összegű támogatással javasolhatók Magyarországon is ezek a betegség kimenetelét jelentősen javító készítmények.

SGLT2-inhibitors, originally used as anti-diabetics, improved unexpectedly the outcome of cardiac diseases (mainly heart failure) and nearly halved the risk of renal events of diabetic patients. More recently, administering these drugs decreased significantly the morbidity and mortality in primary renal endpoint studies and among patients with heart failure – in diabetic and non-diabetic patients respectively. Concerning these recent outcomes and according to international and domestic guidelines, SGLT-2 inhibitors are considered as first line medications in both chronic kidney disease and the whole spectrum of chronic heart failure, and they should be initiated as early as possible in these conditions. Since the beginning of 2024, these drugs which changed significantly the outcome of these diseases can be prescribed with greater support of Hungarian public financing not only for type 2 diabetic patients but non-diabetics too with chronic kidney diseases and heart failure with reduced ejection fraction.

SGLT2-gátlók, vesebetegség, HFrEF, HFpEF, bázisgyógyszerek, ajánlások

SGLT2-inhibitors, kidney disease, HFrEF, HFpEF, first-line treatment, guidelines

dr. AMBRUS Csaba (levelező szerző/correspondent): Dél-Budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrológia Profil/South Buda, St. Imre, University Teaching Hospital, Profil of Nephrology, Budapest; H-1115, Budapest, Tétényi út 12–16.

dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia), Szekszárd/Tolna County Balassa Janos Hospital, Ist Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology), Szekszárd; H-7100, Szekszárd, Béri-Balogh Ádám u. 5–7.
E-mail: csambrus@gmail.com

Érkezett: 2024. január 23.

Elfogadva: 2024. február 1.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0025>

A krónikus vesebetegség (CKD) a világon körülbelül 700 millió embert érint, Magyarországon közel 1,5 millió ember él beszűkült vesefunkcióval (1–3). A krónikus vesebetegség az egyik rizikótényezője a cardiovascularis (CV) halálzásnak, illetve az összsmortalitásnak is. A CKD következtében jelentős mér-

tékben nő a vesefunkció további hanyatlásának rizikója, ami végül végstádiumú veseelégtelenséghez és a vesepótló kezelés elkezdésének szükségességéhez vezethet. A vesefunkció csökkenése egyben a CV rizikó fokozódását is magával hozza. A kóros mértékű albuminuria vagy proteinuria – diabetes fennállásától függetlenül is –

önálló rizikófaktor a CKD progressziójának és a CV morbiditásnak. Nem véletlen, hogy az utóbbi években cardiorenalis-metabolikus kapcsolatról szokás beszélni, hiszen az egyik szerv állapotának romlása együtt járhat a másik szerv funkciójának és az anyagcserének a romlásával, és viszont. Ezek alapján érthető, hogy alapvető fontosságú a beszűkült vesefunkcióval élő betegek vesefunkciójának a stabilizálása, a vesebetegség progressziójának a lassítása. Az elmúlt 20-25 évben a gyógyszeres terápiaik közül elsősorban az ACE-gátlók és ARB-k álltak rendelkezésre a CKD progressziójának csökkentésére, mivel egyértelműen csökkentik az albuminuria mértékét és lassítják a CKD progresszióját. Tekintettel arra, hogy az alacsonyabb GFR, illetve nagyobb mértékű albuminuria fokozott CV rizikót jelent, az albuminuria csökkentésével és a GFR hanyatlásának lassításával kedvező CV rizikócsökkentő hatásuk is van (4).

Ugyanakkor még a megfelelő RAAS-gátlás mellett is progrediál a betegek jelentős részének a vesebetegsége, ezért nagy az igény a további nefroprotektív szerekre. Öröndetes, hogy az elmúlt évek kutatásai eredményeként újabb gyógyszerek állnak rendelkezésre a CKD progressziójának csökkentésére: ide tartoznak az SGLT2-gátlók és a nem szteroid mineralokortikoid-antagonisták.

A krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik, jelenleg mintegy 64,3 millió embert érint világszerte. Morbiditása és mortalitása továbbra is magas, így a kórkép jelentősége és megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű.

Hogyan váltak az eredetileg antidiabetikumként kifejlesztett és törzskönyvezett SGLT2-gátlók a CKD és a szívelégtelenség erősen javasolható, a betegségek kimenetelét alapvetően megváltoztató gyógyszereivé – a T2DM jelenlététől függetlenül? Nem túlzás azt állítani, hogy ez a gyógyszer család – elsősorban a dapagliflozin és az empagliflozin eredményei révén – a 21. század egyik legnagyobb nefrológiai és cardiovascularis sikertörténetét „írta meg”. A jelen összefoglaló az SGLT2-gátlóknak a legfontosabb, a 2-es típusú diabestől független renalis és cardiovascularis kedvező hatásait és az ezeket bizonyító tanulmányokat tekinti át.

Renoprotektív hatások T2DM-ben

Számos nagy, nemzetközi, véletlenszerű betegbesorolósos klinikai vizsgálat és metaanalízis igazolta az SGLT2-gátlók kedvező CV és renoprotektív

RÖVIDÍTÉSEK

ACE-gátló: angiotenzinkonvertázenzim-gátló
 ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló/nep-
 rilysin-gátló
 CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)
 CV: cardiovascularis
 GLP1-analógok: glükagonszerű peptid-1-analógok
 HFmrEF: mérsékelten csökkent ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with mildly reduced ejection fraction)
 HFpEF: megtartott bal kamrai ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction)
 HFrEF: csökkent bal kamrai ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction)
 MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista
 RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
 SGLT2-gátlók: nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók
 T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

hatását 2-es típusú diabeteses, kóros mértékű albuminuriájú vesebetegekben. A CREDENCE és SCORED vizsgálatokat kifejezetten beszűkült vesefunkcióval rendelkező diabeteses vesebetegek körében végezték.

A CREDENCE vizsgálatban (5) a canagliflozin-csoportban 30%-kal kisebb volt a renalis végpontok előfordulásának relatív rizikója (HR 0,71; 95% CI 0,61–0,82, $p < 0,001$): a végstádiumú veseelégtelenség relatív rizikója 32%-kal, a vesebetegség jelentős hanyatlása (a kreatininszint megduplázódása), illetve renalis eredetű halálozás pedig 34%-kal volt kisebb a placebocsoporthoz képest (6). A primer végpont tekintetében az NNT-érték 22 volt (NNT: number needed to treat), vagyis 22 beteget kell 2,5 évig kezelni canagliflozinnal ahhoz, hogy egy renalis eseményt meg lehessen előzni.

A SCORED vizsgálatba 2-es típusú diabeteses, beszűkült vesefunkcióval élő (25–60 ml/min közötti GFR), fokozott CV rizikójú betegeket vontak be. A renalis végpontok tekintetében (50%-os GFR-hanyatlás és végstádiumú veseelégtelenség) ugyanakkor nem volt különbség a sotagliflozint (kettős, SGLT1- és SGLT2-gátló), illetve placebót kapó betegek eredményei között

(HR 0,71; 95% CI 0,46–1,08) (7). Tekintettel arra, hogy a gyógyszer család másik két tagjával, a dapagliflozinnal és az empagliflozinnal diabetesben és diabetestől függetlenül is vannak kedvező adatok, ezeket a következő fejezetben ismertetjük.

Az SGLT2-gátlók előnyei vesebetegekben – diabetestől függetlenül

A DAPA-CKD és az EMPA-KIDNEY vizsgálatok voltak az elsők, melyeket kifejezetten krónikus vesebetegek körében végeztek.

A DAPA-CKD vizsgálatban 10 mg dapagliflozin renális hatását nézték placebóval szemben olyan betegekben, akiknek a becsült GFR-értéke 25–75 ml/min/1,73 m² között volt és kóros mértékű albuminuriával rendelkeztek: ACR > 22,6 mg/mmol. A betegek harmadának nem volt diabetese. Az átlagosan 28,8 hónapos követési idő során az összesített elsődleges végpont (legalább 50%-os tartós GFR-hanyatlás, vagy végstádiumú veseelégtelenség, vagy renális vagy CV eredetű halálozás) a dapagliflozincsoportban 9,2%-ban, míg a placebót kapó csoportban 14,5%-ban fordult elő. A CV halálozáson kívül a fentebb felsorolt végpontok mindegyikében a dapagliflozint szedő csoport szignifikáns mértékben jobban járt, mint a kontrollcsoport. A DAPA-CKD volt az első nagy klinikai vizsgálat, mely során igazolták, hogy az SGLT2-gátlók nem diabeteses betegek körében, valamint 45 ml/min alatti eGFR-rel élők körében is nefroprotektív hatással bír, csökkent a mortalitást, valamint hogy adása 30 ml/min alatti eGFR esetén is biztonságos (8).

A krónikus vesebetegeken végzett másik nagy vizsgálatba (EMPA-KIDNEY) olyan személyek kerülhettek, akiknek a becsült GFR-értéke 20–45 ml/min között volt, vagy 45–90 ml/min közötti GFR-érték mellett az albuminuriájuk kóros (ACR >22,6 mg/mmol) mértékű volt. Az aktív vizsgálati ágon a betegek 10 mg empagliflozint kaptak (9). A vizsgálat jelentősége a DAPA-CKD vizsgálatához képest, hogy alacsonyabb volt a bevonási eGFR küszöbértéke (20 ml/min), és a betegek kevesebb mint fele volt cukorbeteg, valamint a 45 ml/min alatti GFR-rel rendelkező betegek esetében nem volt feltétel a kóros mértékű albuminuria. A vesebetegség progressziója vagy a CV eredetű halálozás az empagliflozinnal kezelt csoportban lényegesen ritkább volt, a kontrollcsoportéhoz képest.

Az empagliflozin 28%-kal csökkentette a vesebetegség progresszióját placebóhoz képest (10,

11). Fontos megjegyezni, hogy a fenti vizsgálatok mindegyikében az SGLT2-gátlót már meglévő ACE-gátló vagy ARB-terápia mellett adták.

Tizenhárom nagy, multicentrikus, vesebetegeket is vizsgáló tanulmány adatait egy összesített metaanalízisben dolgozták fel, melynek során 90 413 beteg (köztük 25 898, CKD-ban szenvedő beteg) adatainak utólagos elemzése történt meg, a vizsgált végpont a GFR 50%-os csökkenése volt.

Az SGLT2-gátlóval kezelt betegek esetében a vesebetegség progressziója 37%-kal kisebb volt a placebohoz képest, függetlenül a diabetes jelenlététől, a kezdeti eGFR-től, vagy a vesebetegség típusától. Érdeemes megemlíteni, hogy az akut veseelégtelenség rizikója is csökkent 23%-kal az SGLT2-gátlóval kezelt csoportban (12).

A négy bázisgyógyszer a HFrEF kezelésében

Azt már 2021-ben is tudtuk, hogy a csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség kezelésében (HFrEF) négy első vonalbeli gyógyszer kell egyszerre alkalmaznunk (ACE-gátló/ARNI, MRA, β -blokkoló, SGLT2-gátló) (13). A STRONG-HF vizsgálat (14) bebizonyította, hogy érdemes mielőbb céldózisig feltitralni az első három pillért jelentő szereket, mert javulnak a betegek CV kilátásai. A dózistitralást azonban számos klinikai körülmény nehezítheti: hypotonia, bradycardia, beszűkült vesefunkció, emiatt a szívelégtelenségben szenvedő betegek jelentős része nem, vagy csak hosszú idő után kapja meg a bázisterápia gyógyszereinek a céldózisait. Az HFrEF kezelésének negyedik pillérét jelentő SGLT2-gátlók alkalmazása sokkal könnyebb: adásuk nem igényel titralást és jóval kevesebb ellenjavallatuk van. Már a 2022-es amerikai szívelégtelenség-ajánlás is (15) a terápia individuális felépítését javasolta a betegek tünetei, vitális paraméterei (vérnyomás, pulzus, testsúly), funkcionális státusza, vesefunkciója, a káliumszint és a kísérőbetegségek alapján. Az így kialakított betegprofilok közül a hipotenzió, a krónikus vesebetegség (CKD) és a hyperkalaemia jelentik a legnagyobb kihívást, de az SGLT2-gátlók ezekben az esetekben is elsőként és biztonságosan alkalmazhatóak. A 2023 nyarán megjelent európai szívelégtelenség-ajánlás valójában a 2021-es irányelv frissítése – amelyre

A krónikus vesebetegség a világon körülbelül 700 millió, Magyarországon közel 1,5 millió embert érint.

éppen az SGLT2-gátlókkal kapcsolatos új evidenciák miatt volt szükség – (16) a HF_rEF négy bázisgyógyszerének együttes adását és a céldózis mielőbbi elérését hangsúlyozza (úgynevezett gyorstitrálási stratégia). A közelmúlt eredményei alapján ugyanakkor már a HF_mrEF, sőt a HF_pEF kezelésében is végre rendelkezünk olyan gyógyszeresaláddal, mely egyértelműen javítja a betegek életkilátásait és csökkenti a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések kockázatát. A legújabb irányelvben I. osztályú ajánlásként szerepelnek az SGLT2-gátlók a szívelégtelenség bármelyik típusában, a bal kamrai ejeciók frakciótól függetlenül.

Számos nemzetközi vizsgálat igazolta az SGLT2-gátlók kedvező kardio- és renoprotektív hatását, nem csak diabeteses betegekben.

Akut, dekompenzált szívelégtelenség

A szívelégtelenség kiújulása, a rehospitalizáció igen nagy terhet ró az egészségügyre és jelentősen rontja a betegek életminőségét, sőt életkilátásait is. A rekompensálás, az intravénás, majd per os diuretikum adása mellett itt is előnyös az SGLT2-gátlók mielőbbi újraindítása vagy folyamatos adása, majd a további három bázisgyógyszer újraindítása és gyorstitrálása (17). A négyes terápia újakezdésének még a hazabocsátás előtt meg kell történnie, majd a szoros utánkövetés során 4–6 héten belül el kellene érni a szükséges gyógyszerek céldózisait. Az utánkövetés további lehetőségét a háziorvosok (és a betegek) edukációja segítségével a titrálás telemedicinális módon, a beteg által odahaza történő megvalósítása jelenthetné. Megfelelő képzés után a testsúly, a vérnyomás és pulzusszám, valamint az egyszerű klinikai tünetek alapján a dózistitrálás elvégezhető lenne anélkül is, hogy a betegnek személyesen meg kellene jelennie a kardiológusnál (18).

SGLT2-gátlók – az első bizonyítottan előnyös gyógyszerek HF_pEF-ben, illetve HF_mrEF-ben

A szívelégtelenségnek az a típusa, amikor nem csökkent a bal kamrai ejeciók frakció (40% feletti) egy rendkívül heterogén klinikai entitást jelent. Ebbe a csoportba a hypertónián és/vagy 2-es típusú diabetesen, obesitason alapuló szív-

elégtelenség tartozik, gyakoriak a kísérőbetegségek, például a COPD, és jellemző a nők dominanciája. A HF_pEF-ben szenvedő betegek halálozása vetekszik a HF_rEF-ben szenvedőkével (az öt éves halálozás 22–65%), míg a rehospitalizáció kockázata is igen nagy (19). A közelmúltig nem volt bizonyítékon alapuló gyógyszer a palettán, mindössze annyit javasoltak az irányelvek, hogy az alapterbetegségeket (hypertónia, T2DM) kell korszerűen kezelni, illetve tüneti terápiaként diuretikumot kell adni. Az EMPEROR-Preserved (20) és a DELIVER (21) vizsgálatok azért számítanak mérföldkönek a szívelégtelenség kezelésében, mert elsőként bizonyították be, hogy két SGLT2-gátló, az empagliflozin és a dapagliflozin szignifikáns mértékben csökkentik a szívelégtelenség miatt kórházi kezelések és a CV halálozás kockázatát HF_mrEF-, illetve HF_pEF- – diabeteses és nem diabeteses – betegekben egyaránt (22). Az említett 2022-es amerikai ajánlás még csak IIa (megfontolandó) kategóriaként javasolja az SGLT2-gátlást HF_pEF-ben (hiszen akkor még csak az EMPEROR-Preserved eredményei voltak ismertek). Időközben a DELIVER vizsgálat eredményei is napvilágot láttak, és ezek a kedvező új adatok vezettek a 2021-es európai irányelv 2023-as frissítésére. Ebben I. osztályú ajánlásként javasolják az említett SGLT2-gátlók (empagliflozin vagy dapagliflozin) adását HF_pEF-ben szenvedő betegek számára (16). A terápiás döntéshozatalt ebben a fenotípusban is segíti az egyes betegprofilok kialakítása, figyelembe véve a társbetegségeket, és a terápia középpontjában álló SGLT2-gátlók mellé ez alapján lehet a megfelelő további gyógyszeres kezelést (például vashiány esetén az intravénás vaspótlást, COPD esetén a LABA/LAMA kombinációt, T2DM esetén a metformin- és GLP1-RA-kezelést) kiválasztani (23).

Mi állhat a kedvező hatások mögött?

Számos vesebetegségben, így például diabeteses nephropathiában a progresszió fő tényezője az intraglomerularis nyomás megnövekedése, következményes glomerularis hiperfiltráció, melynek egyik jele a kóros mértékű albuminuria. Ismert, hogy az ACE-gátlók és ARB-k csökkentik az intraglomerularis nyomást és az albuminuriát.

A nefron perfúzióját a distalis tubulus kezdeti szakaszán található macula densa szabályozza. A diabeteses hiperfiltráció alapja, hogy a glycosuria következtében az SGLT2-molekula aktivitása nő, így a glükózreabszorpció mellett jelentős

Na-reabszorpció következik be, és a macula densa alacsony tubularis nátriumkoncentrációt észlel. Ez számára a nefron hipoperfúziójának a jele, és ezt korrigálandó az afferens arteriola dilatációját váltja ki, mellyel nő az intraglomerularis nyomás (tubuloglomerularis feedback mechanizmus) és a nefron perfúziója.

Az SGLT2 gátlásával csökken a proximális tubulusban a nátrium reabszorpciója, így a macula densa nagyobb tubularis nátriumkoncentrációt észlel, mely számára a nefron hiperperfúziójának jele. Ennek következtében a macula densa sejtjeiből több adenosin szabadul fel, mely az afferens arteriola konstriktációját okozza, így csökkentve az intraglomerularis nyomást. Ugyanakkor a lokális RAAS gátlása az efferens arteriola dilatációját okozza, tovább csökkentve az intraglomerularis nyomást (24) (1. ábra).

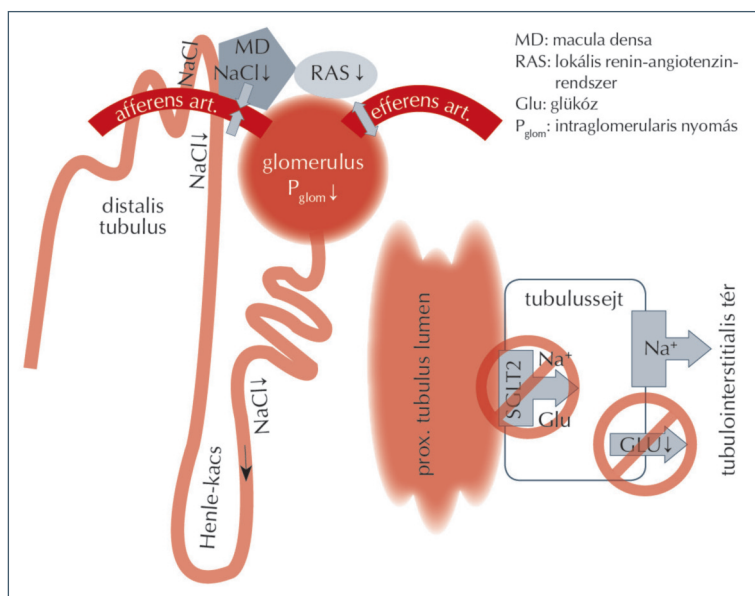
További előnyös hatás, hogy a glükóz reabszorpciójának gátlásával csökken az interstitialis fibrosis progressziója is. Szintén kedvező lehet a mérsékelt (3–6 Hgmm-es) vérnyomáscsökkentő hatásuk is (26). Diuretikus hatásuk által az SGLT2-k fokozzák a RAAS aktivitását, ezért is fontos a szereket minden esetben ACE-gátló vagy ARB-kezelés mellett adni, melyek ezt ellensúlyozzák.

Az SGLT2-gátlók csökkentik a gyulladásos aktivitást (27, 28), míg cukorbetegség körében a hyperglykaemia csökkentése gátolja a microvascularis károsodást, glükotoxicitást és inzulinrezisztenciát, így ezek önmagukban is csökkenthetik a diabeteses nephropathia progresszióját (29).

Az SGLT2-gátlók csökkentik a proximális tubulussejtek adenosin-5'-trifoszfát- (ATP-), azaz közvetve oxigénigényét. Emellett számos molekuláris mechanizmuson keresztül javítják a mitochondriális zsírsav oxidációt, mely a tubulussejtek fő energiaforrása (27).

További előnyeik, hogy fokozzák az eritropoetinképződést, mely közvetlen sejtprotektív, oxidatív stressz csökkentő, endothelfunkciót javító hatásán keresztül járulhat hozzá a nefroprotekciónak (26). Az SGLT2-gátlók húgysavcsökkentő hatása is hozzájárulhat a nefroprotekciónak.

A kedvező renalis hatásokon túl számos további hatásmechanizmus járulhat hozzá az SGLT2-gátlók előnyeikhez, így a hemodinamikai és vascularis hatások (csökkenő vérnyomás, csökkenő artériás stiffness, javuló endothelfunkció, afterload és preload csökkentés, a bal kamrai terhelés csökkenése, az interstitialis oedemaszökkenés, a szimpatikus tónus csökkenése), a metabolikus előnyök (a testsúlycsökkenés, az inzulinérzékenység javulása, zsírszövet mennyiségének csökkenése, a hepaticus steatosis csök-



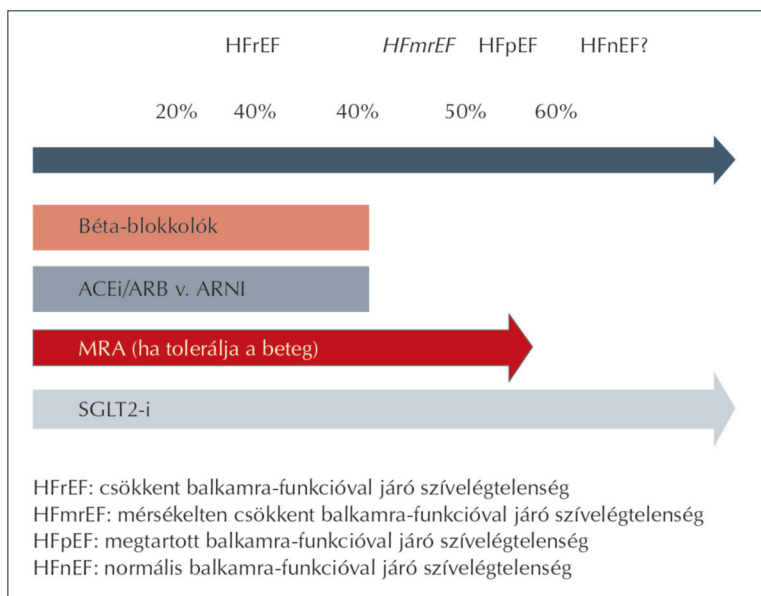
1. ábra. Az SGLT2-gátlás elsődleges renalis hatásai (a szerző saját ábrája)

kentése, az izmok szabadzsírsav-felvételének serkentése, gyulladásgátló hatás), és a direkt cardialis hatások (reverz bal kamrai remodeling, bal kamra-hypertrophia és fibrosis csökkenése, a cardialis Na/H enzimgátlás, a javuló myocardialis energetikai helyzet, a myocardialis oxidatív stressz csökkentése, az epicardialis zsírszövet mennyiségének csökkentése) (30).

A 2-es típusú nátrium-glükóz kotranszporter igen jelentős számban fordul elő a központi idegrendszerben, a pajzsmirigyben, a hasnyálmirigyben. Az SGLT2-gátlóknak az ezeknek a szerveknek a működésére gyakorolt tartós hatását, annak jelentőségét további vizsgálatokkal kell tisztázni.

Összefoglalás

Az új ajánlások erőteljesen kihangsúlyozzák az SGLT2-gátlók kitüntetett szerepét a szívelégtelenség teljes spektrumában, bal kamrai ejekciós frakciótól függetlenül (31), valamint a vesebetegségek kezelésében. Nincs mire várni – ezek a szerek az előnyös hatásukat heteken belül kifejtik, így minden kétsédelem a szív- és veseelégtelenség rosszabbodásának, az ismételt kórházi felvételeknek, végső soron a szív-ér rendszeri halálozásnak a fokozott kockázatával járhat. Az irányelvek I. osztályú, erős evidencián alapuló ajánlása azt jelenti, hogy kifejezetten javasolt, indokolt adnunk – kontraindikáció hiányában – a szívelégtelenség bármelyik fenotípusában szen-



2. ábra. A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése 2023-ban (a szerző saját ábrája)

vedő betegnek (2. ábra). 2024-től már hazánkban is nemcsak a 2-es típusú diabeteses betegek kaphatják emelt támogatással ezeket a gyógyszereket, hanem a diabestől függetlenül a krónikus vesebetegek és azok a csökkent ejeciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek is, akik NYHA II–IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvednek, emelt összegű támogatással juthatnak hozzá ezekhez az igen fontos, a betegségek lefolyását jelentős mértékben, kedvezően módosító gyógyszerekhez. A HFmrEF és a HFpEF kezelésében is kedvező hatásúak az SGLT2-gátlók, azonban a jelenlegi árak miatt még nem egyértelmű a költséghatékonyságuk. Ne kapjon azonban a beteg SGLT2-gátlót akut (praerenalis) veseakrosodás, valamint 20 ml/min alatti eGFR esetén, illetve 1-es típusú diabetes mellitusban vagy korábbi diabeteses eredetű ketoacidózis esetén sem. Tisztázásra vár az SGLT2-gátlóknak a központi idegrendszer, a pajzsmirigy és a hasnyálmirigy működésére kifejtett tartós hatása is.

Irodalom

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1238-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Wittmann I. A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. *Hypertonia és Nephrol* 2021;25:S1-S48.
- Zemplényi A, Sággy E, Kónyi A, et al. Prevalence, cardiometabolic comorbidities and reporting of chronic kidney disease; A Hungarian cohort analysis. *Int J Public Health* 2023;68:1605635. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605635>
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pathophysiological Insights and Therapeutic Options* 2021;143(11):1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, et al. Canagliflozin and kidney-related adverse events in type 2 Diabetes and CKD. Findings from the randomized CREDENCE trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2022;79:244-256.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.005>
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2022;37:1317-29. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac040>
- Herrington WG, Staplin N, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Staplin N, Haynes R, Judge P, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the emp-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00321-2)
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trials Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Supplementary data Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021; 00:1-42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400(10367):1938-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
- Heidenreich PA, et al. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *J Card Fail* 2022;28(5):e1-e167. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.346>

16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur H J* 2023;(00):0-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab853>.
17. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs J, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *JACC* 2023;82(6):559-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
18. Bozkurt B. What to and not to monitor for uptitration of GDMT in patients with heart failure. The case for patient self-uptitration of GDMT. *JACC Heart Fail* 2022;10(11):881-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.005>
19. Piepoli M, et al. Preventing heart failure.a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022;29:275-300. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab147>
20. Anker S, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
21. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
22. Vaduganathan M, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure. A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400(10354):757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
23. Anker S, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *European Journal of Heart Failure* 2023;25:936-55. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2894>
24. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease.impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319-34. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
25. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis.a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1647-56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335>
26. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney. Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:1117-23. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.003>
27. Wang Y, Mao X, Shi S, et al. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 cardiorenal syndrome.Focus on renal tubules. *Front Nephrol* 2023;2:1109321. <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.1109321>
28. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers.a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62:1154-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>
29. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:406-12. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2407>
30. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2020;5(6):632-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.004>
31. Jhund PS, Kondo T, But JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28:1956-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>



RÉSZLETEK AZ ORVOSI ESKÜSZÖVEGEKBŐL,
a lapunk Aszklepon rovatában Karsai Dániel alkotmányjoggal
készült interjú kapcsán

Egészségügyi Tudományos Tanács – Orvostikai Kódex (hatályos 2023. 07. 11-től)
<https://ett.okfo.gov.hu/orvostikai-kodex/>

7. Etikus orvosi magatartás – életvégi állapotok

7.2. Az orvos gyógyításra és a beteg szenvedésének enyhítésére tett esküt és kapott felhatalmazást, és nem arra, hogy más ember életét kioltsa. Az orvos nem segídezhet öngyilkosságban és nem segítheti betegét a halálba, még a beteg kérése vagy felhatalmazása esetén sem.

7.6. Nem etikátlan, ha a betegség végstádiumába jutott szenvedő betegnek az orvos a legkisebb, de hatékony dózisz kábítószer adja, és a szenvedés fokozódása esetén a dózist fokozatosan növeli, mert az orvos kötelessége a szenvedés enyhítése.