

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Kardiológiai újdonságok és szakmai irányelvek, amelyek a krónikus vesebetegeket is érinthetik

SCHNEIDER Károly

Észak-pesti Centrumkórház – Honvéd Kórház, III. Belgyógyászat-Nefrológiai Osztály és Dialízisrészleg, Budapest

ÖSSZEFOGLALÓ – A kardiológiai útmutatásokban és szakmai irányelvekben a szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzésére és kezelésére, a cardiovascularis érintettség típusától és súlyosságától, a szívbetegség társbetegségekkel történő változatos együttes előfordulásától függően számos stratégiai szer (ACE-gátló/ARB, ARNi, béta-blokkoló, MRA, SGLT-2-gátló) került 1A evidenciaszintű javaslat-tal az ajánlásokba. Ezen összefoglalóban a különböző támadáspontú hatástani csoportok alapvető jellemzőit, alkalmazásuk kardiológiai evidenciáit, krónikus vesebetegekre vonatkozó kihatásait – beleértve a végstádiumú vesebetegeket is – legtöbbször a közös szív- és vesevédelmet egyaránt eredményező tulajdonságaik alapján a kardiológiai ajánlások mellett a krónikus vesebetegek szakmai ajánlásaira térünk ki a teljesség igénye nélkül.

Kulcsszavak: cardiovascularis kockázat, cardiovascularis protekció, renoprotekció, albuminuriacsökkentés, ACE-gátló, ARB, ARNi, MRA, SGLT-2-gátló

Novelties and guidelines in cardiology, which can affect patients with chronic kidney failure

Schneider K.

Summary – In cardiological guidelines, many strategic drugs (ACE-inhibitor/ARB, ARNi, beta-blocker, MRA, SGLT2-inhibitor) have made their way into recommendations with 1A level evidence for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, depending on the type and severity of cardiovascular involvement and the co-incidence of other various comorbidities in heart conditions. In this summary we are going to elaborate on the fundamental characteristics of classes of medications with different mechanism of actions, cardiological evidences for their applications, their effects on patients with chronic renal diseases –, including those with end-stage renal diseases –, focusing mostly on their common cardio- and renoprotective attributes and the cardiological guidelines and the recommendations for patients with chronic renal failure, without attempting to be comprehensive.

Keywords: cardiovascular risk, cardiovascular protection, renoprotection, reduction of albuminuria, ACE-inhibitor, ARB, ARNi, MRA, SGLT2 inhibitor

Levelezési cím:

Dr. Schneider Károly,
Észak-pesti Centrumkórház – Honvéd
Kórház, III. Belgyógyászat-Nefrológiai
Osztály és Dialízisrészleg;
1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.
E-mail: schka65@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.003>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(1):25-38.

Bevezetés

Az újabb és újabb napvilágot látó klinikai tanulmányok és az ebből levonható tanulságok a mai napig folyamatosan alakítják szakmai irányelveinket. A korábbi nagy klinikai vizsgálatokban a krónikus vesebetegség általában kizáró kritérium volt, emiatt ezen betegcsoportra vonatkozó megállapítások csak korlátozottan voltak elérhetőek, zömében kisebb tanulmányok és klinikai megfigyelések eredményeire vagy a zajló klinikai vizsgálatok időközben veseelégtelenné vált betegeinek adataira támaszkodva álltak rendelkezésre levonható tanulságok.

Ugyanakkor az utóbbi években egyértelműen világossá vált a krónikus vesebetegség (CKD) és a fokozott szív- és érrendszeri halálozás összefüggése, amely miatt egyre jobban előtérbe kerültek és felértékelődtek a vizsgálati készítmények vesebetegségre kifejtett hatásai.

Ezen összefoglalóban a kardiológiai szakmai ajánlások legfőbb terápiás, stratégiai szereire alapozott szív- és érrendszeri irányelveit, valamint ezek krónikus vesebetegekre vonatkozó legfontosabb ismérveit és hatásait szeretném felvillantani a teljesség igénye nélkül.

Renin-angiotenzin rendszer (RAS) -blokádj

A magasvérnyomás-betegség kezelésében a RAS-gátlók első vonalbeli kezelésként (1A) javasoltak mind a hazai (1), mind a nemzetközi ajánlásokban (2), ami nemcsak vérnyomáscsökkentő hatékonyságuknak, hanem ezen túlmutató cardiovascularis (CV) mortalitásra és morbiditásra kifejtett jótékony tulajdonságuknak is köszönhető.

A RAS-gátlók közül az ACE-gátlók (ACEi) vascularis hatása elsősorban az angiotenzin-I–angiotenzin-II átalakulás kulcsenzimének gátlásán keresztül megvalósuló csökkentett angiotenzin-1 (AT_1) receptor aktivációnak köszönhető, amely hatáshoz jótékonyan hozzáadódik szintén az ACE-gátláshoz köthető csökkent bradikininle bomlás, következményes nitrogén-oxid- (NO-) és prosztaglandinszint-emelkedés okozta additív vasodilatatio is.

Az angiotenzin-II (AngII), az AngII receptorok két altípusához kötődik: az AT_1 - és az AT_2 -receptorokhoz. Ezek a receptorok különböző szervekben és szövetekben találhatóak, és az AngII fiziológiai hatásának mediálásáért felelősek; ezek közé a hatások közé tartozik az aldosteronfelf szabadulása is.

Az AngII- AT_1 receptor kötődése fontos szerepet játszik az érbetegség patofiziológiájában, a kóros vasoconstrictio mellett aktiválja a szimpatikus idegrendszert, károsítja az endothelfunkciót, vascularis hypertrophiát indukál, növeli a thrombosishajlamot és fokozza a szuperoxidok kialakulását.

Szintén ismert tény, hogy az ACE-gátlók hatékonyságát idővel csökkentheti az alternatív, nem enzimatis útton az ACE-gátlástól függetlenül kialakuló AngII-átalakulás és bekövetkező AT_1 -receptor-aktiváció.

A RAS-gátlók másik képviselője az angiotenzin-1-receptor-blokkolók (ARB) csoportja, amelyek vérnyomáscsökkentő aktivitásában az additív bradikininmechanizmus nem játszik szerepet, de ennek köszönhető az ACE-gátlók gyakori mellékhatásának tartható inproduktív köhögésnek a hiánya is, ezzel placeboszintű mellékhatásprofil eredményezve az ARB-knek.

Az ACE-gátlók és ARB-k az AT_1 -receptor-aktiváció csökkentésén keresztül nemcsak a vérnyomást szabályozzák, hanem szerepük van az egyéb szervvédelemben, mint a szív- és érrendszeri kóros folyamatok gátlásában és renoprotekcióban is.

A hypertóniás betegek mellett egyéb speciális betegcsoportokban egyértelmű bizonyítékok igazolták a RAS-gátlás hatékonyságát mind a CV morbiditás és mortalitás csökkentésében, beleértve a magas CV rizikójú betegek ramiprilkezelését (HOPE), a stabil coronariabetegek perindoprilkezelését (EUROPA), amely vizsgálatokban az ACE-gátlók hatására mind a CV halálozás összetett végpontja, mind a myocardialis infarctus (MI) és stroke szignifikáns redukciója igazolódott (3, 4).

A SOLVD vizsgálatban csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegek enalaprilkezelése bizonyította a CV halálozás rizikójának szignifikáns csökkenését, a szívelégtelenség miatti hospitalizációs kockázat redukciójával együtt (5). Ezen vizsgálatok eredményeit erősítette meg Savarese és munkatársai metaanalízise (6), amelyben a placebohoz képest az ACE-gátló kezelés előnyeként a nagy rizikójú, zömében coronariabetegségben vagy egyéb érbetegségben szenvedő betegek esetében a CV halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizációs kockázat csökkentésén túl az összhalálozás, új keletű szívelégtelenség és diabetes rizikóját csökkentő hatékonyságát is igazolták. Az ARB-kezelés elsősorban diabeteses (DM) vagy

csökkent glükóztoleranciás nagy rizikójú betegek esetében úgyszintén csökkentette az összetett CV halálozás, MI, stroke és új keletű DM kialakulásának rizikóját.

Szívelégtelen betegek ACE-gátló és ARB-kezelésének összehasonlításában a két hatástani csoport CV hatékonyságában nem mutatkozott eltérés (7, 8), és egyértelmű adatok támasztják alá a különböző ARB-k (valzartán, lozartán, kandezartán) szívelégtelen betegek cardiovascularis kimenetelére kifejtett, csoporttulajdonságnak tartható előnyét (9–12). Placeboekvivalens mellékhatásuk alapján a vérnyomáscsökkentésben, a nagy rizikójú betegekben és szívelégtelenekben igazolt ACE-gátlókhoz hasonló hatékonyságuk miatt ACE-gátló-intoleráns betegek esetén ARB alkalmazása alternatív szerként javasolható (6). Előnyös mellékhatásprofiljuknak köszönhetően az ARB-k terápiahűsége kiemelkedik a többi hatástani csoport közül (13).

Mint az előzőkből kitűnik, a RAS-blokkolók a vérnyomás csökkentésén túl az AT_1 -receptor-aktivitás csökkenéséhez köthető egyéb hatékonyság, összefoglaló néven pleiotrop tulajdonságuk révén képesek megelőzni és csökkenteni a hypertonia okozta célszervkárosodásokat, mint a balkamra-hypertrophia, javítják a balkamra-funkciót, csökkentik a szívizom-ischaemiát, csökkentik az arteriolás remodelinget, az új keletű pitvarfibrillációt, egyaránt hatékonyak posztinfarktusos és krónikus szívelégtelenségben, emellett anyagcsere-semlegesek. Ez alapján a súlyos pumpafunkció-csökkenéssel járó szívelégtelenség kezelésében (HFrEF) az ACE-gátló/ARB beállítása első vonalbeli szerként 1A evidenciaszinten javasolt (14, 15).

RAS-blokád és renoprotekció

Számos klinikai vizsgálat és ezek metaanalízise támasztja alá, hogy az ACE-gátlók és ARB-k részben hemodinamikai hatásuk (arteria efferens vasodilatatio), részben szöveti hatásuk révén placeboval és a többi vérnyomáscsökkentővel szemben jobban csökkentik az albuminuriát mind a diabeteses, mind nem diabeteses eredetű fehérjevesztő vesebetegségben. A két hatástani csoport azonos hatékonyságúnak bizonyult a proteinuriacsökkentésben, sőt kombinált adásuk bármelyik monoterápiával szemben tartósan növelte (18–25%) antiproteinuriás hatékonyságukat (16), ennek ellenére a kombinációt a cardiovascularis előny és a renalis progressziólassítás igazolódásának hiánya (17, 18), valamint a kombináció melletti hyperkalaemia és akut vesekárosodás veszélye miatt az ajánlások változatlanul nem javasolják. A RAS-gátlók emellett lassítják a diabeteses és nem diabeteses veseelégtelenség progresszióját és csökkentik a végstádiumú vesebetegség kialakulásának kockázatát (15).

RAAS-gátló hatása a vese autoregulációjára és keringésére

A vese az autoregulációja révén széles határok (artériás középnyomás 80 és 180 Hgmm) közt képes fenntartani a vese keringését. Hipoperfúzióhoz vezető állapotokban, mint hypotensio, dehidráció, szívelégtelenség vagy az arteria renalis szűkülete miatti csökkent vérrellátás, a vese a működéséhez szükséges perfúziós nyomást az arteria (a.) efferens vasoconstrictiója révén biztosítja. Ha ezt a kompenzáló mechanizmust ACE-gátló

vagy ARB adásával blokkoljuk, akkor kritikusán leesik a perfúziós és az intraglomerularis nyomás és megszűnik a vese kiválasztó működése és heveny veseelégtelenség alakul ki (19). A nefrológiai napi gyakorlatban számos alkalommal találkozunk ezzel a problémával, amely során a folyadékpótlás vagy a kiváltó ok megszüntetése és kezelése mellett minden, a vese károsítását és autoregulációját károsító szer elhagyása elsődleges.

Az ismert kardio- és renoprotektív hatékonyságuk ellenére, a potenciális veszélyeztető mellékhatásukat ismerve nem véletlen, hogy az Európai Kardiológus Társaság (ESC) krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozó ajánlásaiban az ACE-gátló/ARB indítás javaslataiban fokozott figyelmet fordítanak a kontraindikációkra, mint az arteria renalis szűkülete, hyperkalaemia, valamint felhívják a figyelmet ezen szerek indítását követően egy-két héten belüli és azt követő rendszeres laborkontroll szükségére. Kiemelik az egyéb hyperkalaemizáló szerek és vesekárosító gyógyszerek – mint az NSAID-szedés – kerülésének fontosságát. Ennek ellenére fellépő kóros káliumemelkedés vagy vesefunkció-csökkenés észlelése esetén, amennyiben a dóziscsökkentés ellenére a káliumérték tartósan 5,5 mmol/l fölé emelkedik vagy az eGFR 20 ml/min alá csökken, a kreatininérték megduplázódik vagy eléri a 310 mmol/l értéket, illetve az eGFR-csökkenés mértéke a 30%-os csökkenés mértékét meghaladja, úgy a gyógyszer leállítása válik szükségessé nefrológiai konzílium bevonásával. Ez a javaslat az újonnan indított ACE-gátló vagy ARB-kezelésre vonatkozik (20). Amennyiben a tartósan RAS-gátlót szedő beteg veseműködése a vesebetegségéből adódó lassú progresszió következtében eléri a fenti értékeket, úgy a várható további maximális szervvédelem és halálzási kockázat csökkentése érdekében a kezelés folytatása javasolt, amennyiben nincs a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését szükségessé tevő káliumszint-emelkedés. A haszon/kockázat mérlegelése alapján még ebben az esetben is inkább megfontolandó a káliumcsökkentő gyógyszeres kezelés indítása.

Ezt az elgondolást támasztják alá a következő vizsgálatok, amelyekben arra keresték a választ, hogy a súlyos veseelégtelen vagy dialíziskezelésre szoruló végstádiumú veseelégtelen betegekben a tartós ACE-gátló vagy ARB-kezelés milyen hatással van a CV eseményekre és reziduális veseműködésre.

A CKD 4-5. stádiumú betegek (N: 10 254 fő, eGFR <30 ml/min) adatainak betegregiszter-adatbázisára támaszkodó 10 év időtartamot (2007–2017) áttekintő vizsgálata, a RAS-alapú kezelés felfüggesztése mellett az ötéves halálzási kockázat és major nemkívánatos cardiovascularis esemény (MACE) jelentősen emelkedett rizikóját igazolta (RASi vs. RASi nélkül; halálzási rizikó 40,9% vs. 54,5%; CV esemény 27,6% vs. 59,5%), bár ezzel együtt a vesepótló kezelés indításának kockázatcsökkenését (36,1% vs. 27,9%) is kimutatták (21).

A STOP ACEi-vizsgálatban szintén CKD 4-5. stádiumú betegekben a RAS-alapú kezelés folytatása nem rontotta és nem is javította szignifikánsan a betegek vesefunkcióját, nem volt hosszú távú értékelhető különbség a vesebetegség progressziójában a RAS-gátlót tovább szedő betegek csoportjával szemben, amely az alcsoport-analízisekben az életkortól, a vesebetegség súlyosságától (eGFR <15, 15>eGFR<30), diabetes vagy proteinuria meglététől vagy hiányától és vérnyomástól függetlennek bizonyult, bár a CV esemény és halálzási kockázat között szintén nem volt különbség kimutatható (22).

A RAS-gátló kezelés dializált betegekre történő hatására egy 2003–2014 közt hemodialízis (HD) és peritoneális dialízis (PD) -kezelésben részesülő betegeket magában foglaló metaanalízis eredményei mutatnak rá (23). Liu és munkatársai által publikált összefoglalóban az ACE-gátló vagy ARB-kezelés hatására átlagosan 33%-kal csökkent a szívelégtelenség rizikója. A dializált betegekben, elsősorban PD-kezeltekben, volt kimutatható az ACE-gátló/ARB kezelés előnye a reziduális vesefunkció további megőrzésében a placebohoz képest (2,37 ml/min vs. -1,44 ml/min), ugyanakkor az aktív kezelés nem eredményezett szignifikáns CV rizikócsökkenést, és nem csökkentette az MI, stroke, valamint CV halálzási és összhalálzási kockázatát sem. A RAS-alapú kezelés mortalitásra kifejtett hatástalanságát az ebben a betegcsoportban a tradicionális kockázati tényezők mellett előforduló egyéb uraemia- vagy dialízisspecifikus kockázati tényezők többszörös változatos kombinációban történő előfordulásával (kalcium-foszfor anyagcserezavar, emelkedett PTH, folyadékterheltség, anaemia, hyperkalaemia, oxidatív stressz és krónikus gyulladás) magyarázták (23).

Mineralokortikoidreceptor-aktiváció és -gátlás cardiorenalis összefüggései

Mint ismert, a renin-angiotenzin rendszer aktivációja végső soron aldosteronaktivációval jár együtt, elsődleges hatásként renalis só- és vízviesszatartást eredményezve, ezzel emelve a vérnyomást. ACE-inhibitor vagy ARB tartós alkalmazása mellett ugyanakkor a betegek jelentős részében a kezdeti plazmaaldosteronszint-csökkenést a kiindulási értéket meghaladó aldosteronszint-emelkedés követi, amely semlegesíti a vérnyomáscsökkenésből adódó előnyöket, valamint a RAS-blokkoló okozta CV és renalis védelmet. Ezt, a betegek 41%-ánál kimutatható tartós RAS-blokkolás mellett fellépő folyamatot „aldosteron escape” jelenségnek nevezzük (24).

A renin-angiotenzin rendszertől részben független aldosteronhatásra utal szintén az a tény, hogy rezisztens hypertoniás betegekben 17-23%-ban emelkedett plazmaaldosteronszint vagy emelkedett aldosteron/renin arány észlelhető, és szoros összefüggés mutatható ki a rezisztens hypertonia és aldosteronszint között: minél magasabb az aldosteronérték, annál súlyosabb a hypertonia (25).

Nyolcvan évvel ezelőtt (1943), még az aldosteron felfedezését megelőzően, Selye és munkatársai kísérletes modellekben már kimutatták a mineralokortikoidreceptor- (MR-) aktivitás és célszervkárosodás egyértelmű összefüggését (malignus hypertonia, szívizom-hypertrophia, aortarigiditás). Azóta az is nyilvánvalóvá vált, hogy a mineralokortikoidreceptorok különböző szövetekben és sejtekben (cardiomyocyták, érfali simaizomsejtek, endothelialis sejtek, adipocyták, fibroblastok, macrophagok, vese distalis tubulus és gyűjtőcsatorna sejtjei, macula densa, mesangialis sejtek, podocyták) expresszálnak. Fiziológiai körülmények között elsődleges szerepük a szervezet elektrolit- és folyadék-, valamint hemodinamikai homeosztázis fenntartásában és szabályozásában van. Patológiai körülmények között – mint diabetes, hypertonia, glomerulonephritisek vagy fehérjevesztő vesebetegségek, szívelégtelenség – az MR kóros aktivációja inflammatorikus, fibrotikus és proliferatív folyamatok indukálásával ezen szervek és szövetek kóros funkcionális és strukturális elválto-

zásait indítják el (26), a szívben myocardiumkárosodásként myocardialis hypertrophia, ventricularis remodeling, csökkent coronariaáramlás, myocardiumischaemia, szívelégtelenség, arrhythmia, érrendszeri sérülésként endothelialis diszfunkció, vasoconstrictio, fokozott artériarigiditás kialakulásával. A vese glomerularis és tubulointestinalis szerkezetének károsításával – mesangialis proliferáció és apoptózis, podocyta-károsodás, glomerulosclerosis, tubulointerstitialis fibrosis – hozzájárul az eGFR progresszív csökkenéséhez, az albuminuria fokozódásához, a vese fibrosisához (27, 28).

Ezen korai ismeretek ellenére a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) első képviselőjeként felfedezett szteroid típusú spironolaktonra az 1957-es első klinikai alkalmazását követően hosszú ideig mint káliumspóroló, önmagában gyenge diuretikumként tekintettünk. Elsősorban a distalis tubuluson és gyűjtőcsatornákon megvalósuló kálium-visszatartó tulajdonsága miatt hypokalaemia okozta tünetek, ritmuszavarok elkerülésére kacsdiuretikumok vagy tiazidok mellé kiegészítő kezelésként került beállításra. Az utóbbi két évtizedben diuretikumként való ismételt tudatos és egyre szélesebb körű alkalmazását a diuretikumrezisztencia folyamatának megismerése indította. A súlyos volumenterheltség (szívelégtelenség, a máj szerkezeti átépüléséből adódó portalis nyomásfokozódás vagy nephrosisszindróma) miatt alkalmazott nagy dózisú kacsdiuretikum kezdeti jótékony hatása napokkal később csökken, amely a distalis tubulusrendszer és gyűjtőcsatorna kompenzáló hypertrophiája és következményes fokozott Na^+ és vízvisszaszívása következtében lép fel. A Henle-kacson ható kacsdiuretikum hatékonyságának visszaállítására éppen ezért a későbbi tubulusszakaszok együttes blokkolása szükséges, így a distalis tubulus proximalis részének tiaziddal, a distalis tubulus distalis részének és gyűjtőcsatornák MR-receptorainak MRA-val. Ezt a „szekvenciális nephronblokádnak” nevezett diuretikumkombinációt napi szinten sikerrel alkalmazzuk a klinikai gyakorlatban (29).

Az MRA-k másik fontos alkalmazási területe a rezisztens hypertonia. Mint korábbiakban is leírásra került, a rezisztens hypertonia és aldoszteronszint között szoros összefüggés volt kimutatható: minél magasabb az aldoszteronérték, annál súlyosabb a hypertonia (25). *Vaclavik* és munkatársai placebokontrollos vizsgálatában ABPM-mel igazolták az MRA (spironolakton) additív hatékonyságát rezisztens hypertonia kezelésében (30), de eplerenon additív alkalmazása ugyanúgy hatékonynak bizonyult (31).

A 2015-ben publikált PATHWAY-2 vizsgálat arra is egyértelmű bizonyítékot szolgáltatott, hogy RAS-alapú kezeléshez hozzáadott MRA (spironolakton) hatékonyabban csökkentette a vérnyomást, mint akár a bizoprolol vagy doxazozin alkalmazása (32). Ennek ismeretében, a korábbi ajánlásokat megerősítve, a legújabb a nemzetközi és hazai ajánlásokban is rezisztens hypertonia kezelésére a hármas kombinációs kezelést követően (ACE-gátló/ARB+kalciumcsatorna-blokkoló+diuretikum) negyedik hatástani csoportként, a káliumérték figyelembevételével, 30 ml/min eGFR felett MRA beállítását javasolják (1, 2).

Mégis, a mineralokortikoidreceptor-antagonisták igazi sikertörténete az 1999-ben publikált RALES vizsgálatból indult. Az interim adatok jelentős eredményei alapján 24 hónapos vizsgálati idő után korábban terminált, placebokontrollált, randomizált vizsgálatban 1663 súlyos pumpafunkció-csök-

kenéssel (EF <35%) járó szívelégtelen beteg ACE-gátlót tartalmazó standard kezeléséhez additív szerként 12,5–25 mg spironolaktonkezelést indítottak, amelynek hatásaként már nagyon gyorsan, két-három hónapos kezelést követően megmutatkozott a kezelt csoport előnye. Végső eredményként a halálozási kockázat relatív rizikója 30%-os csökkenést mutatott a placebokezelt csoporthoz képest, és ugyanez a hatékonyság mutatkozott a CV halálozás (szívelégtelenség, kardiális eredetű hirtelen halál) és szívelégtelenség-progresszió okozta hospitalizációs kockázat (35%) csökkenésében, és javult a betegek terhelhetősége, a NYHA funkcionális klasszifikációja is, attól függetlenül, hogy ACE-gátlóban részesültek-e vagy sem (33).

A súlyos pumpafunkció-csökkenéssel járó posztinfarktusos eredetű szívelégtelen betegeket vizsgáló EPHESUS tanulmányban (34) a szteroidtípusú, szelektív, második generációs MRA (eplerenon) alkalmazása hasonló jótékony eredményeket mutatott. A két vizsgálat eredményeinek egyértelmű összecsengetése óta a kardiológusszakma ezen hatástani csoportra mint „kardiakum” tekint, és a jelentős előnyökre tekintettel a szívelégtelenség-ajánlásokban 1A evidenciaként javasolják a súlyos pumpafunkcióval járó szívelégtelen betegekben (HFrEF) MRA beállítását (14, 20).

Az MRA-k kálium-visszatartó tubularis hatásával magyarázható és az ACE-gátló/ARB együttes alkalmazása mellett még fokozottabb kockázatot jelentő mellékhatás, a káliumszint-emelkedés-rizikó, illetve a nem szelektív szteroid spironolakton másik fő mellékhatásaként a gynecomastia előfordulási gyakoriságának emelkedése.

A RALES vizsgálat utólagos hatását elemző, 2004-ben publikált vizsgálat szintén a hyperkalaemia és ezzel összefüggő fokozott morbiditás és mortalitás veszélyére hívja fel a figyelmet (35). A RALES előtti időszakhoz képest több mint négyeszeresére (4,38-szorosára) növekedett az MRA-felírási gyakorlat, de ezzel együtt jelentősen megnőtt a hyperkalaemia és a hyperkalaemia miatti hospitalizációs igény (4,58-szoros). Ezt figyelembe véve, a szívelégtelenség-ajánlásokban az MRA indításának ellenjavallatát képezi a hyperkalaemia, valamint ennek kockázatát szintén jelentősen megnövelő súlyosan beszűkült vesefunkció (eGFR <30 ml/min) is. A javaslatok az ACE-gátló/ARB ajánlásokhoz hasonlóan MRA indítását követően egy-két héttel a laborkontrollt és ettől függően dózisredukciót, akár a hatóanyag elhagyását, illetve egyéb káliumszint-emelő készítmények vagy vesekárosító szerek adásának kerülését vagy antikalaemiás kezelés indítását tartják szükségesnek (20).

Önkéntelenül adódik a kérdés, hogy az eleve nagy CV kockázattal bíró krónikus vesebetegek és vesebetegségükből adódóan nagy számban rezisztens hypertoniás betegek esetében MRA alkalmazása mellett is érvényesek-e a nagy általánosságban levonható tanulságok és előnyök, illetve ismerve a mineralokortikoidreceptor-aktivitás vesebetegség progressziójára és proteinuriára (PU) kifejtett hatásait, ennek MRA adásával történő blokkolása milyen hatással van a vesebetegség prognózisára?

Az MRA és vesebetegség összefüggései

Több, zömében mérsékelt (CKD 2-3. stádiumú) veseelégtelen és egyben rezisztens hypertoniás betegen első és második generációs MRA-val végzett kisebb vizsgálat vérnyo-

máscsökkentésre kifejtett additív eredményeit megerősítve Currie és munkatársai (19 vizsgálat, CKD 1–5, proteinuriás vagy nem proteinuriás, diabeteses vagy nem diabeteses, ACE-gátlót vagy ARB-t szedő) metaanalízisében a vesebetegek széles spektrumában az MRA-kezelés szignifikáns vérnyomáscsökkentő (5,7/1,7 Hgmm átlagos vérnyomáscsökkenés), antiproteinuriás (38,7%-os csökkenés) hatékonyságát igazolták, mellékhatásként a placebohoz képest (feltehetően az MRA-k ACE-gátlóhoz hasonló feltételezett hemodinamikai hatása következtében) 2,7 ml/min átlagos eGFR-csökkenéssel és a hyperkalaemia gyakoriságának 3,2-szeres fokozódásrizikójával (36). Szintén hasonló következtetésre jutottak Panagiotis és munkatársai több metaanalízis eredményeinek (81 vizsgálat) összegzésében, amelyben a szteroidtípusú MRA-k antiproteinuriás hatékonyságán (39,49%-os PU-csökkenés) túl az összhálozási rizikó 42%-os redukcióját mutatták ki, megerősítve a hyperkalaemia (2,3-szeres), gynecomastia (5,14-szoros), vesefunkció-hyatlás (eGFR: 0,7–2,55 ml/min csökkenés) és veseelégtelenség-rizikó (3-szoros) fokozódását (37). Ugyanezen összefoglalóban a HD- és PD-kezelt betegeken végzett 25 vizsgálat két nagy metaanalízisére támaszkodva kiemelkedő jelentőségű eredményként a CV halálozás 63-66%-os, az összhálozás-rizikó 55-60%-os csökkenése volt igazolható. Így a vesebetegek széles spektrumában, a fehérjevezetés nélküli vagy masszív proteinuriás betegtől, illetve az enyhe vesefunkció-csökkenésű betegeken át a dialízist igénylő végstádiumú vesebetegekig a szteroid MRA-k hatására jelentősen előny mutatkozott a CV és összmortalitás-rizikó csökkentésében. Ugyanakkor szteroid típusú MRA-val (spironolakton, eplerenon) az antiproteinuriás hatáson kívül renalis kimenetelt vizsgáló kemény végpontú vizsgálati eredmények változatlanul nem állnak rendelkezésre.

A progeszteronból, mint természetes MRA-ból, továbbfejlesztett szteroid típusú MRA-k mellékhatásai – mint a hyperkalaemia vagy spironolakton esetében a káliumemelkedés mellett a gynecomastia is – az esetek egy részében gátat szabnak alkalmazhatóságuknak, ami miatt intenzív kutatások és fejlesztések irányultak az ezeket a nem kívánt hatásokat javarészt kiküszöbölő harmadik generációs MRA-k kifejlesztésére, ennek egyik képviselője a finerenon. A várható kisebb mellékhatás-kialakulás nemcsak a nem szteroid farmakológiai tulajdonságának, hanem az eplerenonhoz képest is kiemelkedő szelektivitásának köszönhető. Emellett, szemben a spironolaktonnal (>6:1) és eplerenonnal (3:1), a vese és szív közt homogén megoszlást (1:1) mutat, ami szintén hozzájárul az alacsonyabb hyperkalaemia-hajlamhoz. A finerenon nem prodrug, nincs aktív metabolitja, rövid felezési idővel, míg a spironolakton prodrug, súlyos veseelégtelenségben akár két hétig is emelkedett szérumszinten mérhető aktív metabolittal (canrenon), ami szintén kedvez a hyperkalaemia vagy veseelégtelenség kialakulásának. A finerenon további jellegzetes különbözősége a két korábbi molekulával szemben az inverz agonista tulajdonsága, amely révén aldosteron hiányában is képes antagonizálni a mineralokortikoidreceptort, míg a korábbi molekulák parciális agonista tulajdonsága aldosteron hiányában akár MR-aktivációt és vérnyomás-emelkedést okozhat. Kiemelkedő szelektivitása, inverz agonista tulajdonsága, a háromdimenziós térszerkezete (bulky) miatt teljesebb

receptor bekötődése, valamint a szív és vese közti homogén megoszlása révén a finerenon komplexebben képes gátolni a proinflammatorikus, profibroticus folyamatok mediátorait és ezzel a preklinikai vizsgálatok tanulságai szerint megelőzni a szív- és vesebetegség progresszióját (27, 38).

A 2-es típusú diabetes és a különböző fokú fehérjevesztéssel és különböző mértékű vesefunkció-beszűküléssel járó krónikus vesebetegség külön-külön is, de együttesen még inkább fokozott cardiovascularis és renalis kockázattal jár együtt, és a kardiális és renalis kockázat emelkedése és szövdmények előfordulása többnyire „kéz a kézben” járnak.

A FIDELIO-DKD (39) és FIGARO-DKD (40) kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatokban ezen nagy cardiorenalis kockázatú betegcsoportban vizsgálták a finerenon biztonságosságát és hatékonyságát.

A FIDELIO-DKD vizsgálatban primer végpontként a renalis (vesepótló kezelést szükségessé tevő veseelégtelenség, eGFR >40%-os csökkenése, veseeredetű halálozás), másodlagos végpontként a kardiális (CV halálozás, nem fatális MI, nem fatális stroke, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) kimenetelt, míg a FIGARO-DKD studyban fordítva, elsődleges végpontként a kardiális és másodlagos végpontként a renalis kimenetelt. A betegbeválasztási kritériumok közt a diabetes és a tolerálható maximális dózisú RAS-gátló mellett a FIDELIO-DKD vizsgálatban zömében 3-4. stádiumú, különböző mértékű albuminuriával járó krónikus vesebetegek (UACR: 30–300 mg/g és eGFR: 25–60 ml/min vagy UACR: 300–5000 mg/g és eGFR: 25–75 ml/min), míg a FIGARO-DKD vizsgálatban zömében mérsékelt albuminuriával járó 2-4. stádiumú (UACR: 30–300 mg/g és eGFR 25–90 ml/min) vagy súlyos albuminuriával 1-2. stádiumú krónikus vesebetegek (UACR: 300–5000 mg/g és eGFR >60 ml/min) kerültek bevonásra. Kizáró kritérium volt mindkét vizsgálatban a nem kontrollált diabetes, nem kontrollált hypertonia és a tüneteket okozó csökkent pumpafunkcióval járó krónikus szívelégtelenség. A két vizsgálat eredménye önmagában is mind a kardiális, mind a renalis végpontokban igazolta a finerenon előnyét a placebohoz képest, amelyet a két vizsgálat adatait és eredményeit összegző FIDELITY analízis szintén megerősített (41); az összetett CV végpont (14%), a szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény (22%), a CV halálozás (12%), az összhálozás (11%), a tartósan súlyos vesefunkció-csökkenés vagy >57%-os eGFR-csökkenés (30%), és a vesepótló kezelést szükségessé tevő veseelégtelenség-kialakulás (20%) relatív rizikójának csökkenése volt kimutatható. Az albuminuriában az első négy hónap után már szignifikáns 30%-os redukció mutatkozott, amely különbség a három év nyomon követés során közel változatlanul fennmaradt (42). Az adatok további elemzése arra is információt szolgáltatott, hogy a korábbi generációs mineralokortikoidreceptor-antagonistákhoz képest a vérnyomáscsökkentő hatékonysága kevésbé kifejezett (–2,71/–1,03 Hgmm), ami szintén azt támasztja alá, hogy az antiproteinuriás hatékonysága nem a vérnyomáscsökkentéssel, hanem a pleiotrop hatékonyságával összefüggésben álló renalis protekcióval függ össze (43).

Filippatos és munkatársai azt is igazolták, hogy a finerenon 29%-kal csökkentette az új keletű pitvarfibrilláció kialakulásának rizikóját is (44). A klinikailag releváns mellékhatások elemzése során nem volt különbség a heveny veseelégtelen-

ség kialakulásának kockázatában. Hyperkalaemia-tendencia és emiatt a vizsgálati szer zömében átmeneti felfüggesztésének szüksége finerenon mellett szintén megfigyelhető volt, az átlagos hároméves követési idő alatt a betegek csak 1,7%-ánál vált szükségessé a kezelés végleges megszakítása a placebo 0,6%-os értékével szemben, de fatális káliumszint-emelkedés nem fordult elő egyik ágon sem (41).

Mindezen kardiális és renalis előnyökre tekintettel az ESC, valamint az Európai Hypertonia Társaság (ESH) 2023-as szakmai irányelveiben a nem szteroid MRA adása 1A evidenciaszintű javaslatként került ajánlásra albuminuriás krónikus vesebeteg és egyben 2-es típusú diabeteses betegek kezelési algoritmusában, ACE-gátló vagy ARB kiegészítésére, CV esemény rizikójának csökkentésére és a krónikus vesebetegség progressziójának lassítására, lényegében a FIDELIO-DKD és FIGARO-DKD bevonási kritériumainak megfelelő eGFR- és albuminuriatartományokkal (eGFR értéke >60 ml/min és AUCR >30 mg/mmol vagy eGFR értéke 25–60 ml/min és AUCR értéke 3 mg/mmol értéket meghaladja) (2, 14).

Ezzel csaknem megegyező a vesebetegség összes kimenetelét javító irányelvek, a KDIGO 2022-es (45) és 2023-as ajánlása (46), valamint az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2023-as ajánlása is (47), amiben egyszerűsítve az algoritmust, minden 2-es típusú diabeteses beteg és egyben krónikus vesebetegnek 2A evidenciaszinten javasolják a nem szteroid MRA adását, amennyiben a beteg eGFR-értéke nagyobb, mint 25 ml/min és albuminuriamértéke meghaladja a 3 mg/mmol határt. A KDIGO 2023-as ajánlása a szteroid típusú MRA-k adását szívélégtelenség, hyperaldosteronismus, refrakter hypertensio kezelésére javasolja, figyelembe véve a zömében alacsony eGFR-hez kapcsolatosan fellépő hyperkalaemia és reverzibilis eGFR-csökkenés veszélyét.

Természetesen a finerenon esetében is felmerülhet a kérdés, mi legyen azon betegek gyógyszeres kezelésével, akiknél 25 ml/min eGFR-tartomány felett beállított terápia mellett az idő elteltével vesebetegségük természetes progressziója következtében ezen tartomány alá csökkenő eGFR-értéket észlelnék?

A KDIGO és ADA konszenzusjavaslata a finerenon további folytatásának lehetőségét nyitva hagyja, ameddig a káliumérték megengedi, illetve a gyógyszer szedése tolerálható (48).

A finerenon hatásosságával kapcsolatban még számos kérdés bizonyításra vár. A FIDELIO-DKD és FIGARO-DKD vizsgálatokba tudottan csökkent pumpafunkciójú betegek nem kerültek bevonásra. Folyamatban vannak megtartott és mérsékelten csökkent (REDEFINE-HF) és súlyosan csökkent pumpafunkciójú betegekkel (FINALITY-HF) zajló klinikai vizsgálatok, amely vizsgálatok – remények szerint – a szívélégtelenség teljes spektrumában, a CV kockázat csökkentésén és megelőzésén túl, a szívélégtelenség kezelésére és várható kimenetelére nyújtanak információkat. Szintén megválaszolandó kérdés az SGLT-2-gátlók és finerenon együttes adásának lehetséges additív előnye kardiális végpontokra (CONFIRMATION-HF), valamint a kombinált kezelés diabeteses krónikus vesebeteg albuminürítésére (CONFIDENCE). Ugyanakkor ma már jogosnak tűnik, hogy az SGLT-2-gátlók alkalmazását javasoljuk a RAS-gátló és az MRA-k által kiváltott hyperkalaemia kockázatának csökkentésére is, e kombinált terápia nefroprotektivitásának hatása mellett.

ARNi hatása a cardialis és renalis kimenetelre

Mielőtt az ARNi klinikai hatásaira kitérnék, tekintsük át az előzményeket, amelyek ezen csoport kifejlesztéséhez vezettek. Az 1981-ben felfedezett natriureticus peptidok (NP) családjába három fő peptid tartozik, az ANP (pitvari NP), a BNP (B típusú NP) és CNP (C típusú NP). Az ANP és BNP kardiális stressz, mint vénás nyomásfokozódás okozta pitvari falfeszülés hatására a szívizomsejtekben termelődik és kerül a keringésbe, a CNP endothelfüggő agonista hatások és citokinek hatására az endothelialis sejtekben és vese sejteiben szekretálódik, és a három NP közül a lepotensebb antifibroticus hatással bír. Az ANP és BNP elsődleges hatása a natriuresis és diuresis, valamint ezzel együtt a vérnyomás szabályozása, amely részben az angiotenzin-II és aldosteronfüggő, nátrium- és vízreabszorpció gátlásán, valamint antidiuretikus hormon gátlásán és az erek vasodilatációján keresztül valósul meg. Emellett az ANP gátolja az endotelintermelődést, a simaizomsejtek proliferációját, valamint a myocardium hypertrophiáját, antifibroticus, antiproliferatív, antiapoptotikus hatása hozzájárul a vascularis regenerációhoz, összességében szerepe van a cardiorenalis védelemben (49).

Az NP-lebontás kulcsenzime a neprilizin, amely neutralis endopeptidáz (NEP) néven is ismert, és széles megoszlást mutatva megtalálható az agyban, tüdőben, érfa endothelialis és simaizomsejtekben, szívizomsejtekben, neutrofil sejtekben és legnagyobb számban a proximális tubulus sejteiben is. A neprilizin az NP lebontása mellett számos más vazoaktív peptid, mint a bradikinin, substantia P, angiotenzin-II (AngII) és endothelin-1 (ET-1) lebontásáért is felelős (50).

Kóros körülmények közt (szívélégtelenség, hypertonia, krónikus vesebetegség) szabályozási zavar alakul ki az NP működésében, relatív NP-hiánnyal, a biológiailag aktív BNP szintjének csökkenésével, és rövidebb aminosavláncú, biológiailag kevésbé aktív prekursorok és degradált BNP jelenlétével. Ennek ismeretében a túlzott degradáció gátlása célként jelent meg a fejlesztésekben.

A neprilizininhibitor megnöveli az NP-rendszer aktivitását, ezzel fokozva a natriuresist, diuresist és vasodilatációt, az utóbbinak köszönhetően a vesében csökken az intraglomerularis nyomás és proteinuria. Állatkísérletes modellekben dóziszfüggő antihypertenzív hatása mellett vesebiopsziás vizsgálatokban gátolta a glomerulosclerosist és tubulointerstitialis fibrosist és ezzel renoprotektívnek bizonyult (50).

Tartós adása mellett a neprilizin egyéb vazoaktív peptidok, mint például az AngII lebontásában játszott szerepe miatt, ennek gátlásával aktiválódik a RAS-rendszer, fokozza a szimpatikus aktivitást, amely ellenreguláció csökkenti vérnyomás-csökkentő és egyéb hatékonyságát. Ennek bizonyítéka, hogy szívélégtelen betegeken 1990-ben monoterápiában nem igazoltak kellő hatékonyságot. Az együttes RAS-gátlásból adódó additív előnyök kihasználása céljából ACE-gátlóval kombinálva, bár 1998–2004 közt biztató klinikai eredmények igazolódtak, de feltehetően a bradikininlebontásban fellépő kettős hatás következtében angioneurotikus oedema (oropharinx, felső respiratorikus traktus, nyelv, ajak, arc, néha vékonybél) kialakulásának fokozott kockázatát észlelték, amely miatt ezen kombináció kísérleti alkalmazását felfüggesztették (50).

Az ARB-ek ismerten nincs hatása a bradikinin-metabolizmusra, ezáltal mentes az ehhez köthető mellékhatásoktól. Az AT_1 -receptor gátlásán keresztül megvalósuló vasodilatatio és előnyös pleiotrop tulajdonságai (antiproliferatív, antifibroticus, antioxidás, antiatheroscleroticus, vascularis és kardiális remodelinget gátló) alapján NEP-inhibitor mellé adva szinergista hatásként fokozza a vasodilatációt, serkenti a natriuresist, megelőzi és gátolja a cardiovascularis remodelinget. Ezt az új csoportként létrejött ARB és neprilizininhibitor kombinációt ARNi-nak nevezzük (49).

A PARADIGM-HF III. fázisú, kettős vak, randomizált vizsgálatban (51) 8442, NYHA II–IV. stádiumú, csökkent pumpafunkcióval élő (HFrEF), zömében ACE-gátlóval vagy ARB-vel már előkezelt szívelégtelen (EF <40%, eGFR >30 ml/min) beteg ARNi (valzartán/szakubitritil) versus ACE-gátló (enalapril) kezelés hatékonyságát hasonlították össze. Primer végpontként a CV halálozásban vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizációban egyértelmű előny mutatkozott az ARNi javára (CV halálozás 20%, szívelégtelenség miatti hospitalizáció 20%, szívelégtelenség rosszabbodása miatti első hospitalizáció 21%, bármilyen eredetű halálozás 16% relatív rizikócsökkenés), amely minden alcsoportban szignifikánsnak bizonyult, kifejezetten a CKD (eGFR: 30–60 ml/min) alcsoportban. Az ARNi kezelés az összhála-lozás rizikócsökkentésében is előnyösebbnek mutatkozott, mint az ACE-gátló, emellett csökkentette a szívelégtelenség tüneteit, javította a fizikai teljesítőképességet és a betegek életminőségét. Az erőteljesebb vasodilatator hatékonysága miatt jobban csökkentette a vérnyomást, de nagyobb számban fordult elő mellékhatásként tünetes hypotonia, amit nem kísért lényegi kreatininszint-emelkedés és vesefunkció-hyatalás. A jelentős klinikai előnyökre tekintettel a vizsgálatot 27 hónap után idő előtt terminálták. Az adatok utólagos analízise arra is rámutatott, hogy a vizsgálatban részt vevő 2-es típusú diabeteses betegek ARNi kezelése mellett javult a glykaemiás kontroll, csökkent a betegek HbA_{1c} -értéke, a vizsgálat ideje alatt 29%-kal kevesebb beteg szorult újonnan inzulinbeállításra, illetve orális antidiabetikum indítására az ACE-gátló kezeltekkel szemben, tehát egyértelmű metabolikus előny mutatkozott (52). Az ARNi kezelteknél kisebb volt a diuretikumigény, amely különbség ACE-gátló kezeltekkel szemben a vizsgálat előrehaladtával egyre kifejezettebbnek mutatkozott (53).

Damman és munkatársai a PARADIGM-HF vizsgálat adatainak reanalízisében, a krónikus vesebetegség (eGFR <60 ml/min vagy eGFR >60 ml/min) meglététől vagy hiányától függetlenül az ARNi kezelés renalis progressziót lassító hatékonyságát is igazolták, az összetett renalis kimenetelben (>50%-os eGFR-csökkenés vagy vesepótló kezelést igénylő végstádiumú veseelégtelenség) 36–37%-os relatív rizikó-csökkenéssel, amely hatás függetlennek bizonyult az ARNi kezelés melletti kifejezettebb vérnyomáscsökkentéstől. A randomizációt követően a betegek egy részében ARNi kezelés mellett az ACE-gátlót szedő betegekhez képest 25%-kal emelkedett vagy emelkedettebb maradt az albuminuria (UACR alapján), amely különbség már a vizsgálati szer indítását követően röviddel (egy hónap) megmutatkozott. Ennek lehetséges magyarázata a javuló kardiális funkcióval együtt javuló veseperfúzió, következményes UACR-emelkedés. A későbbiekben az első és nyolcadik hónap viszonylatában a két kezelt csoport közti albuminuriakülönbség mértéke változatlanul fennmaradt, ennek ellenére ezen bete-

gekben is igazolható volt a veseprogresszió lassítása. Az eredmények rámutatnak, hogy az eredeti vizsgálat és reanalízise alapján az ARNi kezelés mellett igazolt CV kockázat rizikócsökkenése és renalis nyeresége egyaránt független volt a krónikus vesebetegség meglététől vagy az albuminuria mértékétől (54).

A PIONEER-HF vizsgálatban akut dekompenzált szívelégtelenség miatt hospitalizált betegekben állapotuk stabilizálódását követően beállított ARNi kezelés javította a kimenetelt, jelentősen csökkent a betegek NT-proBNP szintje az enalaprillal kezelt betegekkel szemben (55).

Szintén adatok támasztják alá, hogy HFrEF-ben ARNi hatására az ACE-gátló vagy ARB-kezeléshez képest már rövid idő után is javulás észlelhető a betegek bal kamrai paramétereiben, csökken a bal kamrai hypertrophia mértéke, ezzel együtt javult a betegek terhelhetősége és funkcionális kapacitása (56).

Az egyértelmű eredmények alapján a csökkent pumpafunkciójú szívelégtelenség (HFrEF) ESC ajánlásában, amennyiben a maximálisan tolerálható dózisú ACE-gátló kezelés ellenére a beteg tünetes marad, úgy ACE-gátlás helyett 1A evidenciaszinten ARNi beállítása javasolt (14, 20). Az ACE-gátló ARNi váltás esetén az angioneuroticus oedema veszélyére tekintettel az ACE-gátló felfüggesztését követően 36 órás washout periódus tartása szükséges.

Természetesen, mint az ACE-gátló vagy ARB-kezelés indítására vonatkozó ajánlásokban is megfogalmazásra került, itt is ellenjavallatot képez az emelkedett káliumszint. ARNi esetében 30 ml/min feletti eGFR esetén javasolt a beállítása, de indítást követően egy-két héttel a laborkontroll szükséges, és 5,5 mmol/l fölé emelkedő káliumérték vagy 30 ml/min alá csökkenő vesefunkció esetén a hatóanyag adásának felfüggesztését javasolják.

A PARAGLIDE-HF (57) tanulmányban az ARNi mérsékelten csökkent pumpafunkciójú (HFmEF) szívelégtelen betegek (EF >40%) való hatását vizsgálták, szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációt követően stabil állapotban indított ARNi vs. valzartán összehasonlításában. Primer végpontként már a negyedik héten jelentősebb NT-proBNP csökkenés mutatkozott, amely a 12. hétre még kifejezettebben tovább csökkent az ARNi-val kezeltekben, amely az alcsoport analízisében a rosszabb pumpafunkciójú betegekben (EF <59%) mutatott statisztikailag szignifikáns redukción (22% RRR). Az NT-proBNP szintben bekövetkező változáshoz szekunder végpontként ARNi mellett tendenciózus CV kimenetelnyereség társult, amely szintén kifejezettebb volt a rosszabb pumpafunkciójú betegek (EF <59%) közt.

A megtartott pumpafunkciójú (HFpEF) szívelégtelen (EF >45%) betegekben (PARAGON-HF) az ARNi az összetett primer kardiális végpontban nem mutatott szignifikáns előnyt (13% RRR) valzartánnal szemben, a CV halálozás egyformának adódott, a szívelégtelenség miatti hospitalizációban mutatkozó nyereség (15% RRR) itt is elsősorban a csökkentebb pumpafunkciójú (EF: 45–59%) betegekben volt kimutatható (58). Ezen két utóbbi vizsgálat szekunder végpontjának renalis kimenetelében az ARNi kifejezetten renoprotektívnek bizonyult, a PARAGLIDE-HF (56) vizsgálatban 39%-os, a PARAGON-HF (58) tanulmányban 50%-os veseprogresszió-rizikó redukciónal.

A három nagy vizsgálat (PARADIGM-HF, PARAGON-HF, PARAGLIDE-HF) eredményei alapján elmondható, hogy

az ARNi kezelés ACE-gátlóval vagy akár ARB-vel szembeni cardiovascularis előnye a szívelégtelenség teljes spektrumát tekintve elsősorban a HFrEF- és HFmEF-betegek (EF <59%) esetében mutatkozott szignifikánsnak, de HFpEF-betegeknél is tendenciózus cardiovascularis nyereséget jelentett. Szintén megállapítható, hogy krónikus vesebetegekben (eGFR >30 ml/min) az ARNi a szívelégtelenség szubtypusától függetlenül jelentősen lassítja a vesebetegség progresszióját. Mellékhatásként 1,7-szeres gyakoriságfokozódással tünetes hypotensio fordult elő, de nem volt a hyperkalaemia vagy angiooedema tendenciájában különbség az ACE-gátlóhoz vagy ARB-hez képest.

Ugyanakkor a teljességhez tartozik, hogy az albuminúriás CKD-s betegek renalis kimenetelét vizsgáló UK HARP-III vizsgálatban (eGFR ≥20 <60 ml/min/1,73 m², UACR >20 mg/mmol) az ARNi vérnyomáscsökkentésre kifejtett jótékony additív hatásán, valamint a kardiális biomarkerértékekben (troponin és NT-proBNP) kimutatható jelentősebb mértékű redukción kívül, a korábbi nagy vizsgálatok renoprotektív eredményeivel szemben nem tudták alátámasztani az ARNi előnyét az ARB-vel (irbezartán) szemben, nem volt lényegi különbség sem a vesefunkcióban, sem az albuminuria mértékében a két kezelt csoport közt 12 hónapos követési idő során (59).

ARNi kezelés súlyos veseműködés-csökkenésben

A fenti tanulmányok eredményeinek figyelembevételével az ajánlásokban 30 ml/min eGFR felett javasolt ARNi indítása, de a vizsgálatokban a követési időszakban a betegek egy részének ezen tartomány alá csökkent a veseműködése.

Az ARNi vesebetegekben várható hatásához hozzátartozik az alapvető farmakokinetikai tulajdonságainak ismerete. A szakubitril egy prodrug, amely aktív metabolitja a tényleges neprilizininhibitor tulajdonsággal rendelkező szakubitrilát a veséken keresztül ürül ki. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos vesefunkció-csökkenés esetén az intakt veseműködéshez képest jelentősen megnő a felezési ideje (12 órától 21,1, 23,7, 38,5 órára), emiatt a dózis csökkentése és nagyon óvatos titrálása különösen fontos (60).

CKD 4–5. stádiumú, részben vesepótló kezelésre szoruló betegekkel végzett több, elsősorban retrospektív vagy megfigyeléses vizsgálat támasztja alá az ARNi hatékonyságát.

Lee és munkatársai szívelégtelen (HFrEF) és egyben végstádiumú, részben hemodialízisben részesülő veseelégtelen betegek adatainak retrospektív elemzésében ARNi adása mellett jelentős cardialis biomarkersizint- (hsTNT, szolúbilis T2) csökkenést észleltek, emellett javult a betegek bal kamrai ejekciós frakciója (LVEF), mellékhatásként a tünetes hypotonia előfordulásán felül a kezelés abbahagyását indokló egyéb mellékhatás nélkül (61).

Szintén ezt a klinikai javulást támasztják alá a hemodializált betegek bevonásával végzett, a napi gyakorlatot tükröző tanulmányukban Wang és kollégái (62), akik 12 hónapos ARNi kezelést követően szignifikáns csökkenést tapasztaltak az NT-proBNP értékében, emellett javult a betegek bal kamrai ejekciós frakciója, javultak a bal kamrai paraméterek, a NYHA-besorolás és a betegek életminősége.

Egy kínai munkacsoport szívelégtelen (HFpEF) hasi

dializáltakban végzett ARNi kezelésével kapcsolatban számolnak be hasonló jótékony hatásról (63).

A több, kisebb, egyes centrumok napi gyakorlatát bemutató vizsgálati eredményekhez képest egy multicentrikus, több mint 1000 CKD 4-5. stádiumú (eGFR <30 ml/min, dializált betegek száma az összbetegszám 59,5%-át alkotta) és egyben súlyos pumpafunkció-csökkenéssel járó szívelégtelen (HFrEF, EF <35%) beteg adatait retrospektíve feldolgozó tanulmányban (64) ARNi vs. ACEi/ARB klinikai kimenetel összehasonlításában az ARNi adása mellett az összetett primer cardiovascularis végpontban (összhalálozás+HF miatti hospitalizáció) kockázat-emelkedés (1,26-szoros) mutatkozott. Az alcsoport-analízisek alapján ezen kockázat növekedéséért a dializált betegek körében ARNi mellett főleg az első három hónapban észlelhető akut szívelégtelenség miatti hospitalizációs kockázat jelentős emelkedése (1,97-szoros) volt felelőssé tehető. Ezen folyamat, elsősorban az erőteljesebb hipotonizálással, emiatt csökkent veseperfúzióval és következményes folyadékretencióval, valamint az alacsony vérnyomásokra tekintettel a dialízis alatti elégtelen folyadékfelvétel okozta folyadékterheltséggel és így volumenterheltség következményeként akut szívelégtelenség kialakulásával volt magyarázható. Az alcsoport-analízisek arra is rámutattak, hogy a diabeteses betegekben ARNi adása szintén fokozott kockázatot jelent (primer összetett végpont HR: 1,42), amely alapján ezen betegeknek elsősorban ACE-gátló/ARB kezelést javasolnak.

Ezen vizsgálati eredményekből arra lehet következtetni, hogy amennyiben a beteg tartósan ARNi kezelésben részesül és krónikus vesekárosodása természetes romlása következtében vesefunkciója 30 ml/min érték alá csökken, úgy a klinikai haszon/kockázat mérlegelése alapján szoros kontroll mellett a készítmény adásának folytatása megfontolandó. Ugyanakkor kifejezetten fontos a renalis clearance-ből adódó kumulálódás veszélye miatt a túlzott hipotonizálódás, valamint hyperkalaemia elkerülésére a dózis csökkentése és rendszeres laborkontroll. A dializált betegekben tapasztalt pozitív eredményű esettanulmányok további randomizált klinikai vizsgálati megerősítést kívánnak.

Nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátló kezelés cardialis és renalis hatásai

Az SGLT-2-gátlókat a 2-es típusú diabetes kezelésében (T2DM) a vércukorszint csökkentésére, a vese proximális tubulusában a luminalis felszínen elhelyezkedő fő glükóztanszporter (SGLT-2) zajló cukorfelszívódás gátlására, így a glükózkiválasztás növelésével a szénhidrát-anyagcsere javítására fejlesztették ki és kerültek alkalmazásra 2013 óta (65). Állatkísérletes modellekben normális vércukorszint esetén a glükóz felszívódása 97%-ban az SGLT-2-n keresztül valósul meg, és csak 3%-ban a későbbi tubularis szakaszon elhelyezkedő SGLT-1-en. Az SGLT-2-gátlás hatására upregulálódik az SGLT-1 rendszer, aminek következtében fokozódik az SGLT-1-en visszaszívódó glükóz mennyisége, akár 40-45%-ra fokozódva, ezzel csökkentve az SGLT-2-gátlás hatékonyságát (66). Emellett az SGLT-2-gátlók cukorürítő hatékonysága, a vércukor-koncentráción túl, függ a vesefunkciótól, így eGFR hanyatlása esetén (eGFR <45 ml/min), valamint normális vércukorszint esetén szintén csökken a cukorkiválasztás (67), emiatt alacsony a hypoglykaemizáló ri-

zikójuk is. Az SGLT-2 terápiás gátlásával napi körülbelül 70-80 g glükóz formájában mintegy 300 kcal energiavesztést eredményez, a szénhidrát-mobilizáció csökkentésével egyben növeli a zsírok oxidációját és a ketogenezist (68). A HbA_{1c} értékét hozzávetőleg 0,6-0,8%-kal képes csökkenteni (69), amely a DPP-4-gátlókhoz hasonló mérsékelt hatékonyságot mutat, ennek ellenére számos pozitív tulajdonsága révén kiemelkedik a többi antidiabetikus készítmény közül.

Az eredetileg glükózcsökkentésre kifejlesztett SGLT-2-gátlókkal indított kezdeti klinikai vizsgálatokban a cardiovascularis biztonságosságukra keresték a választ a placebocsoporthoz képest, amely a tanulmányokban jelentős cardiovascularis előnyt igazolt, és a másodlagosan felmerült renalis kimenetel javulása alapjaiban változtatta meg a róluk alkotott képet, alkalmazási területüket és a vizsgálati irányokat.

Az SGLT-2-gátlókkal szinte naponta megjelenő újabb információkra tekintettel, a teljesség igénye nélkül, tekintsük át a legfontosabb ismérveiket és széles pleiotrop hatékonyságukon alapuló cardiorenalis előnyüket.

SGLT-2-gátlók kardiometabolikus hatásai

Az SGLT-2-gátló adása, kalóriavesztő hatékonyságának köszönhetően, az első három-hat hónapban mérsékelt testsúlycsökkenést eredményez (körülbelül 2-3 kg-ot), ami elsősorban a visceralis és subcutan zsírszövet redukcióját érinti, mérsékelt derékkörfogat-csökkenéssel, emellett a glükotoxicitás csökkentésével javítják az inzulinérzékenységet is. A testsúlyredukciónal együtt az utóbbinak szerepe lehet a májsteatosis csökkentésében is. Az anyagcserehelyzet stabilizálódását követően alkalmazása további jelentős testsúlyváltozással már nem jár, amiben valószínűleg a fokozódó étvágy miatti kompenzatorikus kalóriadús (cukorgazdag) étrendnek lehet szerepe (70). Glucosuria következtében tipikus mellékhatásként fokozza a genitális infekciók (*Candida vaginitis* és *balanitis*) előfordulási gyakoriságát, lehetőséget teremt alsó húgyuti fertőzések kialakulására is, de SGLT-2-gátló adása mellett pyelonephritis rizikójában már nem igazoltak különbséget a placebohoz képest.

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) -gátlással nemcsak a glükózfelszívódás, hanem a nátriumfelszívódás is blokkolódik, ezzel natriuresishez vezetve. A kezdeti fokozott nátriumexkréciót és következményes folyadékvesztést követően a szervezetben egy új egyensúlyi helyzet áll be, összességében a plazmatérfogat körülbelül 7%-os csökkenésével, amelynek a kalóriavesztésen felül szintén szerepe van a testsúly gyors redukciójában és a vérnyomás mérséklődésében (68, 70). Bár a hemokoncentrációnak megfelelően a hematokrit (Ht) emelkedését tapasztalták, a szervezet össznátriumszintjének csökkentése következtében elsősorban az interstitialis volumenvesztés dominál az intravasalis folyadéktér relatív megtartottsága mellett, ezzel kedvezve az intravasalis hypovolaemia elkerülésével a veseműködés megtartásának, és egyben elkerülve ellenregulációként a RAAS- és szimpatikus aktivitás fokozódását. Ezen tulajdonsága fontos különbség a diuretikumok okozta folyadékvesztéshez képest (intravasalis és interstitialis dehidráció egyaránt) (71). Az SGLT-2-gátló mediálta natriuresis és glucosuria okozta diuresisnövekedés hatására csökken a cardialis preload, ezzel csökken a kisvérköri pangás és szisztémás vizenyőkészség is. Ugyanakkor a keringő térfogat és

a szervezet nátriumszintjének (bőr, kötőszöveti, érfa) redukciója következtében pulzusszám-emelkedés nélkül csökken a vérnyomás (mintegy 4/2 Hgmm szisztolés/diasztolés), az artériás stiffness és ezzel együtt a szív utóterhelése is. Főleg a szignifikáns kötőszöveti nátriumszint-redukció, valamint afterload csökkenése kedvez a kamrai remodeling és ejekciós frakció (szisztolés és diasztolés funkció) javulásának. Mind a preload, mind az afterload csökkentésére kifejtett hatékonysága egyaránt magyarázza a klinikai vizsgálatokban észlelt szívelégtelenség miatti csökkent hospitalizációs igényt.

A szívizom energiaellátása részben a glükóz lebontásából, részben szabad zsírsavak metabolizmusából származik. Kóros állapotokban (szívelégtelenség, diabetes) a gátolt glükózmobilizáció miatt még nagyobb hangsúly helyeződik a szabad zsírsavak és ketonok metabolizmusára. Az SGLT-2-gátlók a szénhidrát-mobilizáció csökkentésével egyben növelik a zsírok oxidációját és a ketogenezist (68), ezzel javítva a szívizom energiaellátását. Kísérletes modellek alapján az SGLT-2-gátló mellett javult myocardiummetabolizmusnak szerepe van a kóros bal kamrai remodeling csökkentésében (72) és myocardiumischaemia és reperfúziós sérülések kivédésében. Szintén a bal kamrai hypertrophia csökkentésének kedvez a renalis eritropoetin- (EPO-) termelés serkentése, ami a vérkép javításával emeli a szívizom oxigénkínálatát (73). A megjavult szívizom-metabolizmus mellett a megnövekedett tubularis magnézium- és káliumreabszorpció hozzájárul az arrhythmikakészség és ezzel együtt a hirtelen szívhalál kockázatának csökkentéséhez (74). A szívizom-hypertrophia csökkentésében játszott lehetséges hatásaként javítják a diabeteses betegekben észlelhető mitokondriális diszfunkciót, csökkentik az oxidatív stresszt, a glükózdegradációs termékek okozta fokozott fibroblastaktivitást, gyulladást és ezzel a myocardialis fibrosist. De szintén vizsgálatok támasztják alá az adipokinek szerepét a myocardialis és renalis fibrosis progressziójában, valamint a nátriumszint szabályozásában, amely folyamat SGLT-2-inhibitorok adásával történő gátlása (leptinszintcsökkentés) egy további lehetséges magyarázata a myocardiumgyulladás és -fibrosis regulációjának (75).

Az SGLT-2-gátlók antiatheroscleroticus és vascularis hatása szintén számos tényező függvénye. Többszörös mechanizmussal (testsúlycsökkentés, zsírszöveti gyulladás csökkentése, ketontestnövelés, húgysavszintcsökkentés) magyarázható antiinflammatorikus hatásként csökkentik az endothelialis diszfunkciót, a coronaria microvascularis funkciójának javításával emelik a coronaria vérátáramlását, emellett csökkentik a RAAS-aktivációt, oxidatív stresszt, metabolikus hatékonyságuk révén a HbA_{1c} -t, emelik a HDL-értéket (de az LDL-ét is), csökkentik a vérnyomást, az artériás stiffness és a testsúlyt, amelyek szintén hozzájárulnak antiatheroscleroticus hatékonyságukhoz (70).

SGLT-2-gátlók renalis hatásai

T2DM-ben a metabolikus és hemodinamikai változások következtében a diabeteses vesekárosodás korai szakában már jellemző eltérések alakulnak ki, az arteria afferens vasodilatációja és/vagy arteria efferens vasoconstrictiója következtében single nephron glomerularis hiperfiltrációval, következményes bazálmembrán, podocyta és proximális tubulus károsodásával,

mesangialis mátrix expanziójával. Ez a folyamat profibroticus, proinflammatorikus károsodások beindításával glomerularis és tubulointerstitialis fibrosishoz, nephronvesztéshez, ezzel együtt progresszív vesefunkció-csökkenéshez, fokozódó albuminuriához, végül végstádiumú veseelégtelenség kialakulásához vezet.

Az SGLT-2-gátlók renoprotektív hatása szintén multifaktoriális, részben hemodinamikai, részben nem hemodinamikai mechanizmusokkal magyarázható. A proximális tubulusban fellépő natriureticus hatásuk révén a macula denza nátriumkoncentrációjának emelkedése a tubuloglomerularis feed-back aktiválását eredményezi, amely az arteria afferens vasoconstrictióján keresztül csökkenti a kóros intraglomerularis nyomást, ezzel csökken a diabetesben fennálló hiperfiltráció és következményes diabeteses vesekárosodás (76). Az arteria afferens vasoconstrictiója természetes következményeként az SGLT-2-gátló adását követő első néhány hétben 3-5 ml/min eGFR-csökkenés léphet fel, amely később stabilizálódik és ezt követően a hosszú távú vesefunkció-progresszió lassításával járul hozzá a vesevédelemhez (77). Elsősorban a hiperfiltrációt redukáló hatékonyságának tudható be a proteinuriacsökkentő tulajdonsága is, amely utóbbi két tulajdonsága talán az egyik legfőbb alapja a renoprotektív hatékonyságuknak. De nem elhanyagolható a vérnyomáscsökkentő, az artériás stiffness csökkentő szerepük, diabeteses anyagcserét stabilizáló, HbA_{1c}-szintet csökkentő hatásuk, és szerepe van a testsúlycsökkenésnek is. A tubularis glükóz-visszaszívás gátlásával redukált tubularis (medullaris) energiaszükséglet mellett, a renalis EPO-termelés serkentésén keresztül, a javuló vérképzéssel növelik a renalis oxigénkínálatot is, ezzel javítva az energiaegyensúlyt, amely szintén lassítja a vesekárosodás folyamatát (73). Emellett az SGLT-2-gátló mediálta glucosuria következtében a distalis tubulus glükózkoncentrációjának emelkedése révén serkenti az utat, a transzporter 1-glükóztanszporter-9-en történő hűgysavszekréciót, így fokozódik a hűgysav tubularis kiválasztása. A hűgysavszint-csökkentésén keresztül gátolják az ehhez kapcsolt folyamatokat, mint inflammáció, oxidatív stressz és RAAS-aktiváció, de a diabeteses anyagcserehelyzet javításával a hyperglykaemiához társuló oxidatív és gyulladásos folyamatokat is (intrarenalis angiotenzinogén-termelés, monocita/macrophag infiltráció és oxidatív stressz), ezzel csökkentve a következményes renalis gyulladást és tubularis fibrosist. Az antifibroticus (tumornekrózisfaktor-receptor-1 [NFR1], interleukin-6 [IL-6], mátrixmetalloproteináz-7 [MMP7], fibronectin-1 [FN1]) és antiinflammatorikus (nuclear factor- κ B – NF- κ B), interleukin-6 [IL-6], monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1], intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1]) tulajdonságukat állatkísérletes modellekben citokincscsökkentő hatékonyságuk és hisztológiai vizsgálatok támasztják alá (78, 79). A renoprotekcióban a renalis mitokondriális folyamatok javulásának szintén szerepe van. Ugyanakkor nem elhanyagolható a natriuresissal és glükóz okozta ozmotikus diuresissal megvalósuló effektív vízajtó képességük jelentősége, amellyel csökkenthető a diuretikumigény. Ezzel a korábban részletezett eltérő mechanizmusra tekintettel, az effektív additív vízajtás mellett jobban megelőzhető az intravasalis folyadékhiány okozta vesefunkció-hyatlás (71). A vízajtás hatékonyságának gyors fokozásával (előnyként csökken a szív-élégtelenség miatti akut hospitalizációs igény), valamint az

SGLT-2-gátlók kardioprotektív hatásaként is javuló kardiális állapottal a veseperfúzió növekedése szintén hozzájárul a vese-működés stabilizálásához.

SGLT-2-gátlók kardi- és renoprotektív hatékonyságának klinikai bizonyítékai

Az SGLT-2-gátlókkal indított első klinikai tanulmányokban a cardiovascularis biztonságosságukra irányuló primer végpontként a súlyos nemkívánatos cardiovascularis esemény (MACE) előfordulási gyakoriságát vizsgálták, úgymint az első nem fatális myocardialis infarctusig eltelt idő, nem fatális stroke vagy cardiovascularis eredetű halálozás.

Az EMPA-REG OUTCOME placebokontrollált vizsgálatban (80) 2-es típusú diabeteses és egyben CV megbetegedésben (coronaria, perifériás érbetegség vagy cerebrovascularis) szenvedő betegekben (N = 7020 beteg) empaglifozin hatására a MACE összetett végpontjában 14%-os, a CV halálozásban 38%-os relatív rizikó-csökkenést igazoltak, míg a nem fatális MI és stroke előfordulásában nem volt szignifikáns változás. A nem primer végpontként vizsgált szív-élégtelenség (HF) miatti hospitalizációs kockázatban is markáns, 35%-os rizikóredukció igazolódott. Ezen CV előnyök korán, már néhány hónapon belül megmutatkoztak. Bár a betegek körülbelül 90%-ának a vizsgálat indításakor nem volt dokumentált szív-élégtelensége, ennek ellenére mind a szív-élégtelen, mind a szív-élégtelenség nélküli csoportban egyaránt megmutatkozott a HF miatti kórházi felvétel rizikójának csökkenése.

Klinikai végpontként nem vizsgálták a vesebetegségre való hatását, ennek ellenére a vizsgálat adatainak utólagos elemzése alapján a nephropathia progressziójának és macroalbuminuria incidenciájának 39% és 38%-os redukcióját, illetve a vesepótló kezelésindítás-rizikónak az 55%-os csökkenését igazolták (81), még úgy is, hogy a betegek jelentős hányada 60 ml/min feletti eGFR-tartományban tartózkodott bevélasztáskor és szinte mindenki RAS-gátló adásában részesült.

A szintén T2DM és egyben igazolt CV megbetegedésben (kétharmad részben) szenvedő beteggel (N = 10 142) végzett CANVAS program (81) (kanaglifozin vs. placebo) primer végpontjaiban és szekunder végpontként a HF miatti hospitalizációrizikóban hasonló eredmények igazolódtak (összetett végpont 14%, HF miatti hospitalizáció 33% RRR).

Ezen két vizsgálat alapján, bár elsődleges végpontként sem a HF miatti kórházi felvételt, sem a renalis kimenetelt nem vizsgálták, olyan egyértelmű eredmények mutatkoztak, hogy ezek figyelembevételével a további vizsgálatok már célzottan erre is irányultak (82).

A dapaglifozinnal végzett placebokontrollált, III. fázisú randomizált vizsgálatban (DAPA-HF), optimalizált terápiás kezeléshez add on kezelésként indítottak SGLT-2-gátló kezelést emelkedett NT-proBNP értékekkel, 30 ml/min eGFR-tartomány feletti vesefunkcióval rendelkező, NYHA II–IV. stádiumú HFrEF-betegek bevonásával (EF <40%). Mind a primer összetett végpontban (26% RRR), mind az alcsoportokban, mind a HF miatti hospitalizáció (30% RRR) és CV eredetű halálozás (18%) tekintetében szignifikáns rizikócsökkenés igazolódott és szintén szignifikáns redukció mutatkozott az összhála-lozásban (17%) is. A dapaglifozin mellett javult a betegek fizikai teljesítőképessége, a szív-élégtelenség tünetei és az életminőség is. A bete-

gek alcsoport-analízise alapján, függetlenül a vesefunkciótól vagy a glykaemiás státusztól, korai CV kockázatcsökkenés volt megfigyelhető. Szekunder végpontként a veseprogresszió rizikója 29%-kal csökkent a kezelt csoportban (83).

Az empaglifozinnal végzett EMPEROR-Reduced (84) vizsgálatba csaknem azonos beválasztási kritériummal (EF <40%, NYHA II–IV, eGFR >20 ml/min) bevont betegeken, bár a CV eredetű mortalitásrizikóra nem mutatott szignifikáns redukción (8%), de az összetett kombinált primer végpontban (25%) (CV halálozás vagy HF miatti hospitalizáció) és HF miatti hospitalizációban (31% RRR) a DAPA-HF vizsgálathoz hasonló rizikócsökkenést igazolt, szekunder végpontként az összetett renalis kimenetelben 50%-os kockázatcsökkenéssel. Az alcsoport-analízisekben a várható CV nyereség szintén függetlennek bizonyult diabetes meglététől vagy a vesefunkciótól, viszont az ARNi kezelésben is részesülő betegeken a primer CV végpontban egyértelmű előny mutatkozott a kombinált kezelésben részesülők javára (0,64 vs. 0,77). Ezen két vizsgálat egyértelmű eredményei alapján 2021-ben diabetestől függetlenül, vesefunkciótól függően (dapaglifozin eGFR >25 ml/min vagy empaglifozin eGFR >20 ml/min) a csökkent pumpafunkcióval járó (HFrEF) szívelégtelenség kezelési javaslatába, a HF miatti hospitalizáció és halálozási kockázat csökkentésére ACEi/ARNi, béta-blokkoló, MRA-kezelés mellé mindkét SGLT-2-gátló 1A evidenciaszinten bekerült a szívelégtelenség (ESC) szakmai útmutatójába (20).

Az azóta eltelt időben, az empaglifozinnal publikált NYHA II–IV. stádiumú, emelkedett NT-proBNP szinttel, de megtartott pumpafunkcióval élő szívelégtelen (EF >40%) betegeken (N = 5988) végzett EMPEROR-Preserved vizsgálat (85) eredményei ebben a betegcsoportban is az SGLT-2-gátló előnyét igazolták; az összetett primer kimenetel (CV halálozás vagy HF miatti hospitalizáció) 21%-os, a HF miatti hospitalizáció 29%-os és CV halálozás (9%) nem szignifikáns relatív rizikó-csökkenésével. Ebben a vizsgálatban is az eredmény független volt diabetes meglététől, de empaglifozin mellett nem volt lényegi előny az összetett renalis végpontokban (relatív kockázat csökkenése – RRR 5%) vagy az összhála-lozásban.

Az egy évvel később megjelenő DELIVER (86) vizsgálat a dapaglifozin hatékonyságát vizsgálta, szintén azonos beválogatási betegcsoportban (NYHA II–IV, emelkedett NT-proBNP, EF >40%), de ide korábban 40% alatti, de kezeléssel 40% fölé javult ejekciós frakciójú betegek is bevonásra kerültek. Eredményeikben a dapaglifozin a primer végpont szignifikáns csökkenésén (18%) túl, az alcsoportbontásban a szívelégtelenség miatti hospitalizációs rizikó 23%-os és a CV halálozás nem szignifikáns (12%) redukción igazolták, az összhála-lozásban észlelhető tendenciaszintű (RRR 6%) javulásával, emellett a dapaglifozin javította a szívelégtelenség tüneteit. Az eredmények függetlenek voltak a vesefunkciótól vagy diabetestől.

A 2021 óta eltelt időben a mérsékelten csökkent pumpafunkciójú (HFmEF) és megtartott pumpafunkcióval élő szívelégtelen betegeket (HFpEF) magában foglaló két nagy vizsgálat eredményeire támaszkodva az ESC megújította ajánlását, amely alapján az HFrEF mellett ezen két betegcsoportra is 1A evidenciaszinten javasolják szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy CV halálozás rizikócsökkentésére dapaglifozin vagy empaglifozin adását (14).

SGLT-2-gátlás és renalis kimenetel

A fenti cardiovascularis kimenetelt vizsgáló tanulmányokban a CV esemény és mortalitás csökkenésétől függetlenül a renalis végpontokban is szignifikáns rizikócsökkenés mutatkozott, amely ezen betegcsoportnak további jelentős előnyt jelent. Ezeknek a vizsgálatoknak a tanulságait alapul véve indultak dedikált krónikus vesebetegség- (CKD-) tanulmányok a különböző SGLT-2-gátlók renalis kimenetelének, vesevédő hatékonyságának, illetve albuminuriára gyakorolt hatásának igazolására.

Csaknem egyszerre három különböző hatóanyaggal indult vizsgálat: kanaglifozinnal a CREDENCE (4401 beteg), dapaglifozinnal a DAPA-CKD (4304 beteg), valamint empaglifozinnal az EMPA-KIDNEY (6609 beteg). A CREDENCE vizsgálatba a betegek 50%-ának volt igazolt CV betegsége, a másik két vizsgálatban ennél kisebb arányban, 37,4% és 27%-ban. A vesefunkciót tekintve hasonló volt az induló eGFR beválasztási kritérium, a legalacsonyabb az EMPA-KIDNEY vizsgálatban eGFR >20 ml/min, dapaglifozinnal eGFR >25 ml/min, kanaglifozin esetében 30 ml/min, és hasonló volt albuminuria alapján a bevonási kritérium, ACR-t tekintve 200–5000 mg/g között.

A CREDENCE vizsgálatban krónikus vesebetegség (CKD) mellett minden beteg diabeteses volt, míg a másik két vizsgálatban részt vevő betegek közt diabeteses és nem diabeteses betegek egyaránt előfordultak. Mindhárom vizsgálatban a primer renalis kimenetel mellett szekunder végpontként CV kockázatra és összhála-lozásra való hatást is elemezték, amely eredmények olyan meggyőzők voltak, hogy mindhárom vizsgálatot idő előtt terminálták.

A csak diabeteses és CKD-s betegeket vizsgáló CREDENCE studyban (87) a kanaglifozin adása mellett mind a primer összetett renalis végpontban (30%) (kreatininszint-duplázódás, végstádiumú veseelégtelenség kialakulása), mind az alcsoportosztásban szignifikáns rizikócsökkenés (40%, 32%) mutatkozott, 26%-kal csökkentette a vesepótló kezelés indításának rizikóját és az albuminuriát is. A renalis hatékonyságához hasonlóan a CV halálozás (22%), összhála-lozás (17%) kockázatában, valamint HF miatti hospitalizációs rizikóban (31%) is egyértelmű előny mutatkozott SGLT-2-gátló adása mellett. Kifejezettebb volt a renoprotekció az induláskor 45–60 ml/min eGFR-tartományú, illetve induláskor kifejezetten albuminuriás (ACR >1000 mg/g) betegek csoportjában.

A DAPA-CKD vizsgálatban (88) a tartós, több mint 50%-os eGFR-csökkenés, végstádiumú veseelégtelenség, renalis vagy CV eredetű halálozás összetett primer végpontját a dapaglifozin 39%-kal csökkentette, szintén alcsoportokra osztva egyenként is szignifikáns rizikóredukción (47%, 36%, 19%). A CV halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció szekunder összesített végpontját 29%-kal, az összhála-lozás rizikóját 31%-kal csökkentette. A vizsgálat egyértelműen megerősítette, hogy mind diabeteses, mind nem diabeteses betegeken, vesefunkciótól és az albuminuria mértékétől függetlenül, a dapaglifozin kifejezett kardio- és renalis protektív hatékonyságot mutat.

A 2023 januárjában publikált EMPA-KIDNEY vizsgálatban (89), a másik két hatóanyaggal végzett vizsgálatok eredményeit megerősítve, primer végpontként empaglifozin adása mellett a vesebetegség progresszióját és CV halála-lozást összegez-

ve 28%-os relatív rizikó-csökkenés mutatkozott, amely szintén függetlennek bizonyult diabetes meglététől, vesefunkciótól vagy az albuminuria mértékétől. A CV halálozás és HF miatti hospitalizáció összetett szekunder végpontjában 16%-nak bizonyult a relatív rizikó csökkenése.

Ha az SGLT-2-gátlókkal végzett nagy randomizált vizsgálatokat és eredményeiket összefűzzük, akkor a betegek széles csoportjában – nagy cardiovascularis kockázattal bíró, igazolt CV beteg/nem szívbeteg, szívelégtelen/nem szívelégtelen, a szívelégtelenség teljes spektruma (HFpEF, HFmEF, HFrEF), diabeteses/nem diabeteses, CKD/nem CKD, albuminuria/nem albuminuria – szinte minden kockázati elem kombinált változatos előfordulása mellett is kimutatható volt a hatástani csoport cardiovascularis és renalis előnye (90).

Mindezen igazolt kardio- és nefroprotektív előnyök ismeretében a KDIGO ajánlása az SGLT-2-gátlókat a 2-es típusú diabeteses 20 ml/min feletti eGFR-rel járó krónikus vesebetegek (CKD) kezelésére vagy diabetestől függetlenül szívelégtelen CKD-s vagy 20 ml/min eGFR feletti, 200 mg/g (20 mg/mmol) ACR-értékkel járó CKD-s betegek kezelésére 1A evidencia javasolja (46).

Az Amerikai Diabetes Társasággal (ADA) kiadott közös konszenzus alapján, SGLT-2-gátló kezelés indítását követően, ha az eGFR értéke időközben 20 ml/min alá esik, akkor is megfontolandó adásának folytatása, kivéve, ha a beteg nem tolerálja vagy dialízis kezelés indítása válik szükségessé (48). Praktikus tanácsként javasolják az SGLT-2-gátló kezelés elvonását elhúzó éhezést, műtét vagy súlyos állapotromlással járó megbetegedés esetén.

Összefoglalás

A kardiológiai szakmai irányelvekben (hypertonia és/vagy szívelégtelenség útmutatói) (1, 2, 14, 20) 1A evidenciaszintű ajánlasként szereplő stratégiai szerek (ACEi/ARB, ARNi, MRA, SGLT-2-gátló) bizonyítottan cardiovascularis és renoprotektív tulajdonsággal rendelkeznek, amely hatásuk zömében független a diabetes meglététől, vesebetegségtől, albuminuriától. Kiemelt hatékonyságuk alapján nem véletlen, hogy a kardiológiai útmutatók mellett mind a diabeteses, mind a krónikus vesebetegséggel foglalkozó nemzetközi (45–48) és hazai irányelvekben (91, 92) is evidenciaszintű állásfoglalásként került megfogalmazásra alkalmazásuk. Ezen szerek előrehaladott vesebetegségben (CKD 4–5.) történő alkalmazása egyaránt CV és renalis nyereséget jelen. CV protektív és renoprotektív hatékonyságukban, a magas vérnyomás csökkentésén túl, a bizonyítottan széles körű pleiotrop (antifibrotikus, antiinflammatorikus, antiproliferatív) tulajdonságuk kiemelt szerepet játszik, de a veseprogresszió lassításában és albuminuriacsökkentésben emellett különösen nagy jelentősége van a vese-hemodinamika befolyásolása révén a hiperfiltráció csökkentésének is (RAAS-gátlók, ARNi, SGLT-2-gátló). Külön-külön adásuk esetén is, de főleg kombinációban történő indításuk során, kifejezetten fontos a mellékhatásokra való fokozott odafigyelés (hyperkalaemia, vesefunkció-hyponatémia, hypotónia-hajlam), amely kialakulására számos egyéb tényező is hajlamosíthat (folyadékhiány, előrehaladott CKD, NSAID, kontrasztanyag). Ezen tényezők tudatos megelőzése, keresése és korrekciója segít elkerülni a mellékhatások kiala-

kulását, csökkenti súlyosságukat. Indításukat és tartós adásukat követően szükséges a rendszeres laborkontroll. Kiváló szerek állnak rendelkezésünkre, amelyek együttesen szolgálják a szív- és vesevédelmet egyaránt, ezt figyelembe véve még inkább felértékelődik a társszakmák (kardiológia, nefrológia, diabetológia) összehangolt munkája.

Irodalom

1. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertonia betegség ellátásának irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(S5):1-36.
2. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2023;41:1874-2071.
3. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>
4. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9)
5. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
6. Savarese G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011>
7. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349(9054):747-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01187-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01187-2)
8. Pitt S, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Randomised trial of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure survival study – ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02213-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02213-3)
9. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999;5(2):155-60. [https://doi.org/10.1016/S1071-9164\(99\)90038-6](https://doi.org/10.1016/S1071-9164(99)90038-6)
10. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) investigators and committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9>
11. Dickstein K, Kjeksus J; OPTIMAAL Steering, Committee of the OPTIMAAL study group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360(9335):752-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09895-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09895-1)
12. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
13. Thomopoulos C, et al. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension* 2016;34(10):1921-32. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001052>
14. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2023;44(37):3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
15. Casas, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and

- meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67814-2)
16. Kunz E. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190>
 17. Yusuf S, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
 18. Mann JF, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
 19. Schoolwerth, AC. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Circulation* 2001;104:1985-91. <https://doi.org/10.1161/hc4101.096153>
 20. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 21. Fu LE, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):424-35. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050682>
 22. Bhandari S, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210639>
 23. Liu Y, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrology* 2017;18:206. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0605-7>
 24. Schjoedt KJ, et al. Aldosterone escape during blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004;47:1936-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1542-0>
 25. Calhoun DA, et al. Hyperaldosteronism Among Black and White Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2002;40(6):892-6. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000040261.30455.B6>
 26. Agarwal R, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *European Heart Journal* 2021;42:152-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
 27. Gonzalez-Juanatey JR, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Annals of Medicine* 2023;55(1):502-13. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2171110>
 28. Kazi Rafiq K, et al. Pathophysiological Roles of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in the Kidney. *J Pharmacol Sci* 2011;115:1-7. <https://doi.org/10.1254/jphs.10R07CR>
 29. Rodriguez-Espinosa D, et al. Multimodal Strategies for the Diagnosis and Management of Refractory Congestion. An Integrated Cardiorenal Approach. *Front Physiol* 2022;13:913580. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.913580>
 30. Václavík J, et al. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine* 2014;93(27). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000162>
 31. Spence JD, et al. Effects of eplerenone on resistance to antihypertensive medication in patients with primary or secondary hyperaldosteronism. *Journal of Translational Internal Medicine* 2017;5(2). <https://doi.org/10.1515/jtim-2017-0020>
 32. Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
 33. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
 34. Pitt B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
 35. Juurlink DN, et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040135>
 36. Currie G, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* 2016;17:127. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>
 37. Panagiotis I, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in CKD. *Kidney Int Rep* 2021;6:2281-91. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.027>
 38. Agarwal R, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *European Heart Journal* 2021;42:152-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
 39. Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *European Journal of Heart Failure* 2022;24:996-1005. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2469>
 40. Filippatos G, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation* 2022;145:437-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
 41. Agarwal R, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal* 2022;43:474-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
 42. Bakris GL, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
 43. Ruilope LM, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2022;79:2685-95. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744>
 44. Filippatos G, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:142-52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
 45. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2022;102(Suppl5S):S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
 46. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline For The Evaluation And Management Of Chronic Kidney Disease.
 47. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl.1):S158–S190. <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>
 48. De Boer, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
 49. Mangiafico S, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European Heart Journal* 2013;34:886-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
 50. Judge P, et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:738-43. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu269>
 51. McMurray JJV, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
 52. Seferovic JP, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):333-40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)
 53. Vardeny O, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *European Journal of Heart Failure* 2019;21:337-41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1402>
 54. Damman K, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:489-98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
 55. DeVore AD, et al. Initiation of Angiotensin–Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2020;5(2):202-7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4665>
 56. Wang Y, et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>
 57. Mentz RJ, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *Am Coll Cardiol* 2023;82:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.019>
 58. Solomon SD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
 59. Haynes R, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in

- Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;138:1505-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818>
60. Ayalasomayajula SP, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(9):1065-73. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2072-7>
 61. Lee S, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Heart Failure* 2020;7:1125-9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12659>
 62. Wang L, et al. Use of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Patients on Maintenance Hemodialysis with Reduced Cardiac Ejection Fraction, Real-World Experience From a Single Center. *IJKD* 2021;15:288-99. <https://doi.org/10.52547/ijkd.5875>
 63. Fu S, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Front Med* 2021;8:657067. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657067>
 64. Hsiao F-Ch, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Advanced Chronic Kidney Disease: A Retrospective Multi-Institutional Study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:794707. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.794707>
 65. Inzucchi SE, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015;12(2):90-100. <https://doi.org/10.1177/1479164114559852>
 66. Rieg T, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F188-F193. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00518.2013>
 67. Cherney DZI, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney International* 2018;93:231-44. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
 68. Heerspink HJL, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney International* 2018;94:26-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
 69. Vasilakou D, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>
 70. Zelniker TA. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am Coll Cardiol* 2020;75:422-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
 71. Verma S, et al. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
 72. Santos-Gallego CG, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
 73. Marathias KP, et al. Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes. *Am J Nephrol* 2020;51:349-56. <https://doi.org/10.1159/000507272>
 74. Toto RD, et al. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of 10 randomized, placebo-controlled trials. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.06.007>
 75. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. <https://doi.org/10.1111/dom.13229>
 76. Kidokoro K, et al. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation* 2019;140:303-15. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418>
 77. Wanner C, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2755-69. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010103>
 78. Heerspink HJL, 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>
 79. Kawanami D, et al. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci* 2017;18:1083. <https://doi.org/10.3390/ijms18051083>
 80. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
 81. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
 - Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
 82. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
 83. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
 84. Anker SD, 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>
 85. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
 86. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *NEJM* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
 87. 88. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
 88. Herrington WG, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
 89. González-Albarrán O, et al. Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther* 2022;13:S35-S49. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01276-2>
 90. A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. *Hypertonia és Nephrológia* 2021;25(Suppl.4):S1-S48.
 91. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Egészségügyi Közlöny* 2023;LXXIII(13):1137-246.