

# Az SGLT-2-gátlók hatásai a kardiovaszkuláris betegségekre, a szívelégtelenségre és a vesebetegségekre – a nagy klinikai vizsgálatok áttekintése

Sztanek Ferenc dr.,<sup>1</sup> Tóth László,<sup>1</sup> Pető Attila dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup> Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály, Miskolc

## Kulcsszavak

- 2-es típusú cukorbetegség
- kardiovaszkuláris betegségek
- SGLT-2-gátlók
- szívelégtelenség
- vesebetegségek

## Összefoglalás

A 2-es típusú cukorbetegség egy krónikus anyagcsere-betegség, melyben jelentősen emelkedik a szív- és érrendszeri betegségek, a szívelégtelenség és a krónikus veseelégtelenség kockázata. A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók csökkentik a szívelégtelenség miatt bekövetkező kórházi kezelést és a diabéteszes vesebetegség progresszióját is, valamint a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását is mérséklik. A jelen munka célkitűzése az SGLT-2-gátlókkal rendelkezésre álló kardiovaszkuláris, szívelégtelenséggel és vesebetegséggel kapcsolatos vizsgálatok rövid összegzése és az eredmények áttekintése. Az eredmények értékelése során figyelembe kell venni a különböző tanulmányok tervezéseinek sajátosságait, az eltérő betegpopulációkat és kiindulási gyógyszeres terápiát is, így a kardiovaszkuláris, renális és szívelégtelenséggel kapcsolatos kimenetek közvetlen összehasonlítása különböző SGLT-2-gátló készítmények esetén ilyen módon nem lehetséges.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Sztanek Ferenc

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere

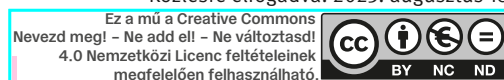
Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet,

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: sztanek@belklinika.com

Közlésre érkezett: 2023. július 13.

Közlésre elfogadva: 2023. augusztus 18.



**Key words**

- cardiovascular disease
- heart failure
- kidney disease
- SGLT-2 inhibitors
- type 2 diabetes mellitus

**The effects of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular diseases, heart failure, and kidney disease – a review of large clinical trials**

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder that significantly increases the risk of cardiovascular diseases, heart failure, and chronic kidney disease. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors reduce hospitalization due to heart failure and the progression of diabetic kidney disease, as well as moderate the occurrence of cardiovascular diseases. The objective of this study is to provide a brief summary of the cardiovascular, heart failure, and kidney disease outcomes associated with SGLT-2 inhibitors and to review the results. However, when evaluating the results, the peculiarities of the design of different studies, the different patient populations and initial drug therapies must be taken into account, so direct comparison of cardiovascular, renal, and heart failure outcomes for different SGLT-2 inhibitors is not possible in this way.

**A** 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) multifaktoriális anyagcsere-betegség, mely jelenleg a népesség közel 10%-át érinti. Krónikus hiperglikémia jellemzi, a kóros inzulinválasztás és inzulinrezisztencia fokozott endogén glükóztermeléssel és glükagonszekrécióval társul. A T2DM-es betegek esetén 2-3-szoros eséllyel alakulhatnak ki szív- és érrendszeri betegségek, a kockázat tovább nő krónikus veseelégtelenség esetén.<sup>1</sup> Az atherosclerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségeken túl, a T2DM-ben szenvedő betegeknél fokozott a diabéteszes vesebetegség és a szívelégtelenség kialakulásának kockázata is. A cukorbetegség modern gyógyszeres terápiája mind a makrovaszkuláris (szívizominfarktus, stroke, perifériás artériás betegség), mind a mikrovaszkuláris szövdmények (diabéteszes vesebetegség, retinopathia és neuropathia), a szívelégtelenség kezelésére és az összhálózás csökkentésére irányul.<sup>2,3</sup>

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlók hatékony és jól tolerálható készítményeknek bizonyultak, a vércukorcsökkentő hatásukon túlmutatva a szívelégtelenség miatt bekövetkező kórházi kezelést és a diabéteszes vesebetegség progresszióját is csökkentik, valamint a fő kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulása is mérséklődött. Az SGLT-2-gátlók kardiovaszkuláris előnyeit először az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban figyelték meg, ahol az empagliflozin esetén a 3 pontos MACE (nem halálos szívizominfarktus, nem halálos

stroke, kardiovaszkuláris halálozás) és önállóan a kardiovaszkuláris halálozásra vonatkozó kockázat szignifikáns csökkenése igazolódott placebohoz képest ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő T2DM-es betegeknél.<sup>4</sup> A kanagliflozin kardiovaszkuláris vizsgálatának programja magában foglalta a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokat, szintén kimutatta a 3 pontos MACE szignifikáns csökkenését meglévő kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél, de itt nem igazolódott szignifikáns csökkenés külön a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében.<sup>5,6</sup> A dapagliflozinnal végzett DECLARE-TIMI 58 vizsgálat során a kardiovaszkuláris biztonságosságon túl statisztikailag értékelhető módon nem csökkentette a 3 pontos MACE gyakoriságát, azonban a vizsgálat kiindulási jellemzői tekintetében jelentősen eltérőek voltak az EMPA-REG OUTCOME és a CANVAS tanulmányokhoz képest.<sup>7</sup> Az ertugliflozinról szóló VERTIS CV tanulmányban minden T2DM-es beteg ismert kardiovaszkuláris betegséggel rendelkezett, azonban ezzel az SGLT-2-gátlóval nem igazolódott előny sem a 3 pontos MACE-ben, sem a kardiovaszkuláris halálozásban.<sup>8</sup>

Mind a dapagliflozin, mind az empagliflozin jóváhagyást kapott Európában és az USA-ban a krónikusan csökkent ejekciós frakcióval jellemezhető szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő betegek kezelésére a DAPA-HF és az EMPEROR-Reduced eredményei alapján, melyek

szerint a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma és az ezzel összefüggésben álló kardiovaszkuláris halálozás kockázatának szignifikáns csökkenése igazolódott T2DM-ben és nem diabéteszes betegek esetén egyaránt.<sup>9,10,11</sup> Az empagliflozin és dapagliflozin előnyös hatása a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) esetén T2DM-ben és nem diabéteszes betegekben is igazolódott az EMPEROR-Preserved és DELIVER tanulmányokban, így ez a két készítmény a diabétesz státuszától függetlenül alkalmazható a HFpEF-es betegcsoport kezelésére során.<sup>12,13</sup>

A nagy kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok kimutatták, hogy az SGLT-2-gátlók csökkentik a vesebetegség előrehaladásának kockázatát diabéteszes vesebetegségben és nem diabéteszes, proteinúriával járó krónikus vesebetegségek esetében is. A CREDENCE és a SCORED vizsgálatok kizárólag krónikus vesebetegséggel és 2-es típusú diabéteszsel rendelkező betegeket vizsgáltak,<sup>14,15</sup> és a DAPA-CKD és az EMPA-Kidney vizsgálatokban a proteinuriás krónikus vesebetegséggel küzdő cukorbetegeken kívül nem cukorbetegesek esetén is vizsgálták a renális végpontokat.<sup>16,17</sup>

## AZ SGLT-2-GÁTLÓK ELŐNYEI A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK SZEMPONTJÁBÓL

A különböző SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris vizsgálatok fő kiindulási adatait és beválasztási kritériumait, valamint eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az SGLT-2-gátlók kardioprotektív előnyeit először az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban figyelték meg ismert kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező T2DM-es betegek esetén, az SGLT-2-gátló empagliflozin a 3 pontos MACE kockázatának 14%-os csökkenését mutatta (esélyhányados – HR: 0,86, 95%-os konfidenciaintervallum – CI: 0,74–0,99,  $p=0,04$ ) placebohoz képest. A bevont személyek 99%-ánál volt igazolt kardiovaszkuláris betegség, így az eredmények erre a szekunder prevenciók betegcsoportra vonatkozathatóak. Az empagliflozin alkalmazásával a 3 pontos MACE összetevői közül a kardiovaszkuláris halálozás kockázata 38%-kal csökkent (HR: 0,62, 95%-os CI: 0,49–0,77,  $p<0,001$ ), míg a nem halálos stroke és nem halálos szívinfarktus kockázatára semlegesnek bizonyult.<sup>4</sup>

A kanagliflozin kardiovaszkuláris kimenetelét a CANVAS vizsgálatban elemezték, az elsődleges összevont végpont a kardiovaszkuláris halálozás, a nem végzetes szívinfarktus vagy nem végzetes stroke előfordulása volt. A kanagliflozin esetén szintén kimutatható volt a 3 pontos MACE szignifikáns, 14%-os csökkenése (HR: 0,86, 95%-os CI: 0,75–0,97,  $p=0,02$ ) meglévő kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező vagy magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél, bár szignifikáns csökkenés a kardiovaszkuláris halálozásban nem igazolódott (HR: 0,87, 95%-os CI: 0,72–1,06), ahogy a nem halálos stroke és a nem halálos szívinfarktus esetén sem. A betegek többségénél, 65,6%-ánál volt ismert kardiovaszkuláris betegség a kórelőzményben, így ez a vizsgálat is szekunder prevenciók vizsgálatnak minősül.<sup>5</sup> A kanagliflozin kedvező hatását a 3 pontos MACE-re a T2DM-es és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél később a CREDENCE-ben is igazolták (HR: 0,80, 95%-os CI: 0,67–0,95,  $p=0,01$ ), és ebben a vizsgálatban a kardiovaszkuláris halálozás csökkenése a szignifikancia határán volt (HR: 0,78, 95%-os CI: 0,61–1,00,  $p=0,05$ ).<sup>14</sup>

A dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazoló DECLARE-TIMI 58 vizsgálatban két elsődleges, egyenrangú végpont szerepelt: a 3 pontos MACE és a kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség összevont végpontja. A vizsgálatban a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések összevont végpont 17%-os, jelentős csökkenése igazolódott (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,73–0,95,  $p=0,005$ ), de nem mutatkozott szignifikáns előny sem önmagában a 3 pontos MACE-ben (HR: 0,93, 95%-os CI: 0,84–1,03), sem a kardiovaszkuláris halálozásban (HR: 0,98, 95%-os CI: 0,82–1,17).<sup>7</sup> Azonban a DECLARE-TIMI 58 vizsgálat cukorbeteg-populációja a kiindulási jellemzők tekintetében eltérő volt az EMPA-REG OUTCOME és a CANVAS-hoz képest, mivel a betegek többsége (59,4%, primer prevenciók csoport) magas kardiovaszkuláris kockázatú volt, kisebb arányban (40,6%, szekunder prevenciók csoport) volt ismert kardiovaszkuláris betegség, és kevesebb krónikus veseelégtelen beteg került beválasztásra a másik két vizsgálatnál szemben.<sup>7,18</sup> Ezért a DECLARE-TIMI 58 tanulmányban észlelt eredmények, összehasonlítva az EMPA-REG OUTCOME és a CANVAS tanulmányokkal, a vizsgálat tervezésében és a vizsgált populáció összetételében mutatkozó eltérésekből

1. táblázat. Az SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris vizsgálatok összefoglalása

Főbb beválasztási kritériumok	Betegszám	Átlagos követés (év)	Cukorbetegek aránya	Szívelgtelenség aránya	eGFR, átlag±SD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Medián (interkvartilis) ACR (mg/g)	MACE	CV eredetű halálozás és szívelgtelenség	Veseeredeti összetevő végpont	Szívelgtelenség	Kardiovaszkuláris eredetű halálozás	Összhalálozás
<b>CANVAS Program (kanagliflozin 100/300 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>Kórelőzményben szerepel szív-érrendszeri, cerebrovaszkuláris betegség, alsó végtagi érszűkület</li> <li>50 év feletti életkor, legalább két kardiovaszkuláris rizikófaktoral</li> <li>eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	10 142	2,4	100% (10 142)	14% (1 461)	77±21	12,3 (6,7–42,1)	↓↓ 14% ↓↓ 14%	↓↓ 22%	↓↓ 40%	↓↓ 33%	↓ 13%	↓ 13%
<b>DECLARE-TIMI (dapagliflozin 10 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>55 év feletti férfiak vagy 60 év feletti nők, legalább egy kardiovaszkuláris rizikófaktoral</li> <li>40 év felett, kórelőzményben szerepel szív-érrendszeri, cerebrovaszkuláris betegség, alsó végtagi érszűkület</li> <li>Kreatininclearance ≥60 ml/min</li> </ul>	17 160	4,2	100% (17 160)	10% (1 724)	85±16	13,1 (6,0–43,6)	↓ 7% ↓↓ 7%	↓↓ 17%	↓↓ 47%	↓↓ 27%	↓ 2%	↓ 7%
<b>EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin 10 mg/25 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>Kórelőzményben szerepel szív-érrendszeri, cerebrovaszkuláris betegség, alsó végtagi érszűkület</li> <li>eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	7 020	3,1	100% (7 020)	10% (706)	74±21	17,7 (7,1–72,5)	↓↓ 14%	↓↓ 34%	↓↓ 46%	↓↓ 35%	↓↓ 38%	↓↓ 32%
<b>VERTIS CV (ertugliflozin 5 mg/15 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>Kórelőzményben szerepel szív-érrendszeri, cerebrovaszkuláris betegség, alsó végtagi érszűkület</li> <li>eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	8 246	3,0	100% (8 246)	24% (1 958)	76±21	19,0 (6,0–68,0)	↓ 3% ↓ 3%	↓ 12%	↓ 19%	↓↓ 30%	↓ 8%	↓ 7%

↓↓: jelentős csökkenés (esélyhányados és 95%-os konfidenciaintervallum alapján); ↓: statisztikailag nem jelentős csökkenés

adódhatnak, nem pedig az alapvető hatásbeli különbségek-ből a vizsgált SGLT-2-gátló készítmények között.

Az ertugliflozin kardiovaszkuláris hatásait megítélő VERTIS CV tanulmányban kiinduláskor minden beteg meglévő kardiovaszkuláris betegséggel rendelkezett, ennek ellenére nem igazolódtott szignifikáns előny a 3 pontos MACE-ben (HR: 0,97, 95%-os CI: 0,85–1,11) vagy a kardiovaszkuláris halálozásban (HR: 0,92, 95%-os CI: 0,77–1,11).<sup>8</sup> A szotagliflozinnal végzett SCORED vizsgálat tervezettnél korábbi zárása miatt az eredeti elsődleges klinikai végpontot módosították, és a vizsgálat elsődleges végpontjaként a kardiovaszkuláris halálozás, a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és sürgős orvosi vizit összevontan szerepelt. A vizsgálat során 3 pontos MACE-nek megfelelő végpontelemzést végeztek, ami 23%-os relatív kockázat-csökkenést mutatott (HR: 0,77, 95%-os CI: 0,65–0,91), azonban az elemzés során a kardiovaszkuláris halál végpontját önállóan értékelve a statisztikai erő elveszett, így a hierarchikus statisztikai értékelés módszere szerint további szignifikanciameghatározást már nem végeztek.<sup>19</sup> Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kardiovaszkuláris eredmények jelentős javulása az empagliflozin és a kanagliflozin esetén a 2-es típusú cukorbetegség szekunder prevenciójában igazolódtak és nem minden SGLT-2-gátlóra érvényesek, így csoporthatásról sem beszélhetünk. Azonban az eredmények értékelése során figyelembe kell venni a különböző tanulmányok tervezéseinek sajátosságait, az eltérő betegpopulációkat és kiindulási gyógyszeres terápiát is, így a kardiovaszkuláris kimenetek közvetlen összehasonlítása különböző SGLT-2-gátló készítmények esetén nem lehetséges.

## AZ SGLT-2-GÁTLÓK ELŐNYEI AZ ÖSSZHALÁLOZÁS TEKINTETÉBEN

A DECLARE-TIMI 58-ban nem volt kimutatható szignifikáns csökkenés az összhálózásban dapagliflozin használatával (HR: 0,93, 95%-os CI: 0,82–1,04),<sup>7</sup> azonban az összhálózás csökkentése volt megfigyelhető a DAPA-HF (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,71–0,97)<sup>9</sup> és a DAPA-CKD (HR: 0,69, 95%-os CI: 0,53–0,88,  $p=0,004$ )<sup>16</sup> vizsgálatokban, olyan 2-es típusú cukorbeteg- és nem cukorbeteg-populációk esetén, akik csökkent ejekciós frakcióval

jellemezhető szívelégtelenséggel vagy krónikus vesebetegséggel rendelkeztek. Ezek az összhálózásban észlelt kedvező eredmények összhangban állnak a kardiovaszkuláris halálozási kimenettel a DAPA-HF (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,69–0,98) és a DAPA-CKD (HR: 0,81, 95%-os CI: 0,58–1,12) vizsgálatokban.<sup>10,20,21</sup>

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban szignifikánsan csökkent az összhálózás (HR: 0,68, 95%-os CI: 0,57–0,82,  $p<0,001$ ), ami elsősorban a CV halálozás 38%-os kockázatcsökkenésének volt köszönhető.<sup>4</sup> Az empagliflozin hatását HFReF-fel rendelkező 2-es típusú cukorbeteg vagy nem cukorbeteg esetén értékelő EMPEROR-Reduced vizsgálatban tendenciaszerű csökkenés igazolódtott a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából (HR: 0,92, 95%-os CI: 0,75–1,12).<sup>11</sup>

A kanagliflozin csak T2DM-es betegeket vizsgáló kardiovaszkuláris programjában (CANVAS és CANVAS-R) nem volt kimutatható szignifikáns csökkenés sem az összhálózásban (HR: 0,87, 95%-os CI: 0,74–1,01), sem a kardiovaszkuláris halálozásban (HR: 0,87, 95%-os CI: 0,72–1,06)<sup>5,6</sup> A kanagliflozin renális kimeneteli vizsgálata, a CREDENCE sem igazolta az összhálózás relatív kockázatának jelentős csökkenését (HR: 0,83, 95%-os CI: 0,68–1,02).<sup>14,22</sup>

A kardiovaszkuláris és renális vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy az SGLT-2-gátlók alkalmazása esetén a 3 pontos MACE 12%-kal és a kardiovaszkuláris halálozás 16%-kal csökkent a placebohoz képest.<sup>23</sup> Azonban az eredmények értékelése során itt is figyelembe kell venni a tanulmányok tervezési sajátosságait, az eltérő betegpopulációkat és kiindulási gyógyszeres kezelést is, így a kardiovaszkuláris és összhálózási kimenetek összehasonlítása különböző SGLT-2-gátló készítmények esetén ezen vizsgálatok alapján közvetlenül nem lehetséges.

## SGLT-2-GÁTLÓK ELŐNYEI A SZÍVELÉGTELENSÉG SZEMPONTJÁBÓL

A különböző SGLT-2-gátlókkal végzett szívelégtelenséggel kapcsolatos vizsgálatok fő kiindulási adatait és beválasztási kritériumait, valamint eredményeit az 2. táblázatban foglaltuk össze. A különböző SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris vizsgálatok során csökkent

**2. táblázat.** Az SGLT-2-gátlókkal végzett elsődlegesen szívelégtelenséggel kapcsolatos vizsgálatok összefoglalása (HFpEF vagy HFpEF, cukorbeteg és nem cukorbeteg esetén)

Főbb beválasztási kritériumok		Betegszám	Átlagos követés (év)	Cukorbeteg aránya	Szívelégtelenség aránya	eGFR, átlag±SD* (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Medián (interkvartilis) ACR (mg/g)	MACE	CV eredeti halálozás és szívelégtelenség	Veseeredeti összevont végpont	Szívelégtelenség	Kardiovaszkuláris eredeti halálozás	Összhalálozás
<b>DAPA-HF (dapagliflozin 10 mg)</b>													
• Tünetekkel járó krónikus szívelégtelenség (NYHA II–IV), LVEF ≤40%		4744	1,5	45% (2139)	100% (4744)	Ö: 66±19 D: 63±19 ND: 68±19	n.a.	n.a.	↓↓ <b>25%</b>	↓ 29%	↓↓ <b>30%</b>	↓↓ <b>18%</b>	↓↓ <b>17%</b>
• NT-proBNP ≥600 pg/ml													
• eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>													
• Szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés megfelelő dózisban													
<b>DELIVER (dapagliflozin 10 mg)</b>													
• Tünetekkel járó krónikus szívelégtelenség (NYHA II–IV), LVEF >40%		6263	2,3	50% (3150)	100% (6263)	Ö: 61±19 D: 60±20 ND: 63±19	n.a.	n.a.	↓↓ <b>18%</b>	n.a.	↓↓ <b>23%</b>	↓ 12%	↓ 6%
• Echográfiával igazolt strukturális szívbetegség													
• NT-proBNP ≥300 pg/ml (vagy >600 pg/ml pitvari fibrilláció esetén)													
<b>EMPEROR-PRESERVED (empagliflozin 10 mg)</b>													
• Tünetekkel járó krónikus szívelégtelenség (NYHA II–IV), LVEF >40%		5988	2,2	49% (2938)	100% (5988)	Ö: 61±20 D: 60±21 ND: 62±19	21,0 (8,0–71,6)	n.a.	↓↓ <b>21%</b>	↓ 5%	↓↓ <b>29%</b>	↓ 9%	
• Echográfiával igazolt strukturális szívbetegség vagy szívelégtelenség miatti hospitalizáció az elmúlt egy évben													
• NT-proBNP ≥300 pg/ml (vagy >900 pg/ml pitvari fibrilláció esetén)													
• eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>													
• Akut coronariaesemény kizárása													
<b>EMPEROR-REDUCED (empagliflozin 10 mg)</b>													
• Krónikus szívelégtelenség (NYHA II–IV), LVEF ≤40%		3730	1,3	50% (1856)	100% (3730)	Ö: 62±22 D: 61±22 ND: 63±21	22,1 (8,0–81,3)	n.a.	↓↓ <b>25%</b>	↓↓ <b>50%</b>	↓↓ <b>31%</b>	↓ 8%	↓ 8%
• NT-proBNP emelkedett szintje													
• Szívelégtelenségben alkalmazott gyógyszeres kezelés megfelelő dózisban													
<b>SOLOIST-WHF (szotagliflozin 200–400 mg)</b>													
• Szívelégtelenség miatti hospitalizáció		1222	0,8	100% (1222)	100% (1222)	51±17	n.a.	↓↓ <b>28%</b>	↓↓ <b>33%</b>	n.a.	↓↓ <b>36%</b>	↓ 16%	↓ 18%
• 2-es típusú cukorbetegség													
• eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>													
• Akut coronariaesemény kizárása													

↓↓: jelentős csökkenés (esélyhányados és 95%-os konfidenciaintervallum alapján); ↓: statisztikailag nem jelentős csökkenés; |: nem volt változás; n.a.: nincs adat

\* Ö: összes; D: cukorbeteg; ND: nem cukorbeteg

a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések száma és a szívelégtelenség progressziója is, beleértve az empagliflozint (EMPA-REG OUTCOME, HR: 0,65, 95%-os CI: 0,50–0,85,  $p=0,002$ ),<sup>4</sup> a dapagliflozint (DECLARE-TIMI 58, HR: 0,73, 95%-os CI: 0,61–0,88),<sup>7</sup> a kanagliflozint (CANVAS/CANVAS-R, HR: 0,67, 95%-os CI: 0,52–0,87]; CREDENCE, HR: 0,61, 95%-os CI: 0,47–0,80,  $p<0,001$ ),<sup>5,6,14</sup> a szotagliflozint (SOLOIST-WHF, HR: 0,64, 95%-os CI: 0,49–0,83,  $p<0,001$ ; SCORED, HR: 0,67, 95%-os CI: 0,55–0,82,  $p<0,001$ )<sup>15,19</sup> és az ertugliflozint (VERTIS CV, HR: 0,70, 95%-os CI: 0,54–0,90).<sup>8</sup> Az SGLT-2-gátlók esetén a szívelégtelenség progressziójára kifejtett kedvező eredmények alapján csoporthatásról beszélhetünk, azonban a vizsgálatok összehasonlítása nehezített lehet azáltal, hogy a kardiovaszkuláris vizsgálatok betegcsoportjainál a kiindulási szívelégtelenségi státusz nem volt pontosan meghatározva, valamint a tanulmányok eltérő kiindulási jellemzői és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelésre való hatás kimutatásához szükséges statisztikai erő elégtelensége miatt. Ezeket a hiányosságokat javították ki az SGLT-2-gátlók szívelégtelenségre való hatását vizsgáló tanulmányok.

A DAPA-HF tanulmány HFrEF-ben szenvedő betegeknek csak 40%-a volt T2DM-es. A vizsgálat elsődleges összehasonított végpontjaként a kardiovaszkuláris halál vagy a szívelégtelenség progressziója (szívelégtelenség miatti kórházi kezelés vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) szerepelt. A vizsgálat során a dapagliflozin esetén 30%-os relatív kockázat-csökkenés igazolódott a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés előfordulása szempontjából az összes betegre vonatkozóan (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,59–0,83),<sup>9</sup> csak a T2DM-es betegeket nézve az észlelt kockázatcsökkenés 24% volt (HR: 0,76, 95%-os CI: 0,61–0,95,  $p=0,018$ ).<sup>10</sup> Nagyon hasonló eredményeket találtak a HFrEF-es betegpopuláció esetén az EMPEROR-Reducedban, ahol elsődleges végpontként a kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség miatti hospitalizációt értékelték. Az összes betegre vonatkozóan az empagliflozin 31%-kal csökkentette a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát (HR: 0,69, 95%-os CI: 0,59–0,81,<sup>11</sup> és T2DM-es betegek esetén a kockázatcsökkenés 33% volt (HR: 0,67, 95%-os CI: 0,54–0,83).<sup>12</sup> Egy metaanalízis a DAPA-HF és az EMPEROR-Reduced HFrEF-es betegeinek adatait elemezte, és az összetett

szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris halál arányszámok függetlennek bizonyultak a cukorbetegség fennállásától vagy hiányától, valamint a becsült GFR kiindulási értékétől is.<sup>24</sup>

Az EMPEROR-Preserved vizsgálatba HFpEF-es betegeket vontak be, az elsődleges összetett végpont (kardiovaszkuláris okból bekövetkezett halál vagy szívelégtelenség miatti kórházi kezelés) relatív kockázatának jelentős csökkenése igazolódott empagliflozin esetén (HR: 0,79 [95%-os CI: 0,69–0,90],  $p<0,001$ ). A szívelégtelenség miatti kórházi kezelés relatív kockázata is szignifikánsan csökkent (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,60–0,83), a kardiovaszkuláris okból bekövetkezett halál esetén azonban nem igazolódott különbség a placebohoz képest (HR: 0,91, 95%-os CI: 0,76–1,09). A primer végponti eredmények gyakorisága megegyezett a diabéteszes és nem diabéteszes alcsoportokban.<sup>25,26</sup> A DELIVER vizsgálatban szintén HFpEF-es cukorbeteg betegeket és nem cukorbeteg betegeket vontak be. A vizsgálat elsődleges összehasonított végpontjaként a szívelégtelenség progressziója (szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős orvosi ellátás) vagy a kardiovaszkuláris halál szerepelt. Az elsődleges összetett végpont (a szívelégtelenség progressziója vagy kardiovaszkuláris halál) szignifikáns, 18%-os csökkenése (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,73–0,92,  $p<0,001$ ), a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések és a szívelégtelenség miatti sürgősségi ellátás kockázatának 21%-os csökkenése (HR: 0,79, 95%-os CI: 0,69–0,91) igazolódott. A kardiovaszkuláris halál és az első, valamint ismétlődő szívelégtelenségi események száma szintén jelentősen alacsonyabb volt a dapagliflozin csoportjában (HR: 0,77, 95%-os CI: 0,67–0,89), de a kardiovaszkuláris halál relatív kockázata szignifikánsan itt sem változott (HR: 0,88, 95%-os CI: 0,74–1,05). A vizsgálat eredményeiben itt sem volt különbség a T2DM-es betegek és a nem cukorbeteg közt.<sup>13</sup>

A SOLOIST-WHF vizsgálatot a tervezett idő előtt lezárták (a további támogatástól üzletpolitikai okokból eredően elálltak), így csak a rendelkezésre álló adatokat lehetett értékelni és a tervezettnél korábbi befejezés miatt az elsődleges klinikai végpontot is módosították, a kardiovaszkuláris halál, a szívelégtelenség miatti kórházi kezelést és sürgős orvosi vizitét összehasonlítva kezelték. Az elsődleges végpont előfordulási gyakorisága

3. táblázat. Az SGLT-2-gátlókkal végzett elsődlegesen vesevégeponti vizsgálatok összefoglalása (diabéteszes és nem diabéteszes vesebetegek esetén is)

Főbb beválasztási kritériumok	Betegszám	Átlagos követés (év)	Cukorbetegség aránya	Szívelégtelenség aránya	eGFR, átlag±SD * (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Medián (interkvartilis) ACR (mg/g)	MACE	CV eredetű halálozás és szívelégtelenség	Veseeredetű öszveont végpont	Szívelégtelenség	Kardiovaszkuláris eredetű halálozás	Öszhalálozás
<b>CREDESCENCE (kanagliflozin 100 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>ACR 300–5000 mg/g</li> <li>Maximálisan tolerált RAS-gátló kezelés</li> <li>Feltételezhetően nem diabéteszes eredetű vesebetegség kizárása</li> </ul>	4 401	2,6	100% (4401)	15% (652)	56±18	927 (463–1833)	↓↓ 20%	↓↓ 31%	↓↓ 30%	↓↓ 39%	↓ 22%	↓ 17%
<b>DAPA-CKD (dapagliflozin 10 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>ACR 200–5000 mg/g</li> <li>Maximálisan tolerált RAS-gátló kezelés</li> <li>Polycisztás vesebetegség, lupus nephritis, ANCA-asszociált vasculitis kizárása</li> </ul>	4 304	2,4	68% (2906)	11% (468)	Ö: 43±12 D: 44±13 ND: 42±12	949 (477–1885)	n.a.	↓↓ 29%	↓↓ 39%	n.a.	↓ 19%	↓↓ 31%
<b>EMPA-KIDNEY (empagliflozin 10 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 20–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vagy eGFR 45–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>ACR ≥200 mg/g</li> <li>Maximálisan tolerált RAS-gátló kezelés</li> <li>Polycisztás vesebetegség kizárása</li> </ul>	6 609	2	46% (3040)	10% (658)	Ö: 37±14 D: 36±13 ND: 39±15	329 (49–1069)	n.a.	↓ 16%	↓↓ 28%	n.a.	↓ 16%	↓ 13%
<b>SCORED (sotagliflozin 200 mg/400 mg)</b>												
<ul style="list-style-type: none"> <li>2-es típusú cukorbetegség</li> <li>eGFR 25–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>Legalább egy kardiovaszkuláris rizikófaktor</li> </ul>	10 584	1,3	100% (10 584)	31% (3283)	44±11	74 (17–481)	↓↓ 23%	↓↓ 26%	↓ 29%	↓↓ 33%	↓ 10%	↓ 1%

↓↓: jelentős csökkenés (esélyhányados és 95%-os konfidenciaintervallum alapján); ↓: statisztikailag nem jelentős csökkenés; n.a.: nincs adat

\* Ö: Összes; D: cukorbeteg; ND: nem cukorbeteg



szignifikánsan alacsonyabb volt a szotagliflozin ágon (HR: 0,67, 95%-os CI: 0,52–0,85,  $p < 0,001$ ).<sup>15</sup>

Az SGLT-2-gátlók esetén a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések együttes előfordulásának jelentős csökkenését a legtöbb kardiovaszkuláris, renális és szívelégtelenség-kimeneteli vizsgálat támasztotta alá, azonban csak az empagliflozin és a dapagliflozin esetén igazolódott a kardiovaszkuláris halálozás mint egyedüli kimeneteli változó szignifikáns mérséklődése, az EMPA-REG vizsgálatban 38%-os<sup>4</sup> és a DAPA-HF-ben 18%-os relatív kockázat-csökkenés (HR: 0,82, 95%-os CI: 0,69–0,98) igazolódott.<sup>9</sup>

## AZ SGLT-2-GÁTLÓK ELŐNYEI A VESEBETEGSÉGEK TEKINTETÉBEN

A különböző SGLT-2-gátlókkal végzett vesevégeponti vizsgálatok fő kiindulási adatait és beválasztási kritériumait, valamint eredményeit a 3. táblázatban foglaltuk össze. Az SGLT-2-gátlókkal végzett kardiovaszkuláris vizsgálatok közül a különböző veseeredetű összevont végpontok relatív kockázatának csökkenése 47% volt a dapagliflozinnal (DECLARE-TIMI, HR: 0,53, 95%-os CI: 0,43–0,46),<sup>7</sup> 46% az empagliflozinnal (EMPA-REG, HR: 0,54, 95%-os CI: 0,40–0,75,  $p < 0,001$ )<sup>27,28</sup> és 40% a kanagliflozinnal (CANVAS-R, HR: 0,60, 95%-os CI: 0,47–0,77),<sup>6</sup> az ertugliflozin esetén tendenciaszerű csökkenés igazolódott a fő renális végpontok szempontjából.<sup>29</sup> A DAPA-CKD renális eredményei alapján a dapagliflozin Európában az első olyan SGLT-2-gátló volt, amely jóváhagyást kapott a vesebetegségben szenvedő betegek kezelésére, függetlenül a cukorbetegségük státuszától. A standard kezelés mellett alkalmazott dapagliflozin jelentős előnyt, 39%-os relatív kockázat-csökkenést (HR: 0,61, 95%-os CI: 0,51–0,72,  $p < 0,001$ ) igazolt egy kardioresztetett kimenetelre vonatkozóan (a becsült GFR  $\geq 50\%$ -os csökkenése, a végstádiumú vesebetegség, kardiovaszkuláris és renális eredetű halálozás együttes előfordulása).<sup>16</sup> Ezenkívül a DAPA-HF eredményeihez hasonlóan a DAPA-CKD vizsgálatban is szignifikánsan csökkent a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttes előfordulása (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,55–0,92,  $p < 0,01$ ) és az összhálaolozás relatív kockázata (HR: 0,69,

95%-os CI: 0,53–0,88,  $p < 0,01$ ).<sup>20,21</sup> A CREDENCE tanulmány kifejezetten a renális kimenetelre vonatkozott T2DM-es betegekben fennálló CKD esetén és megerősítette a kanagliflozinnal kapcsolatosan a CANVAS kardiovaszkuláris vizsgálat alapján valószínűsített előnyöket, az elsődleges összevont végpont (a becsült GFR-érték  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alá csökkenése, a szérumkreatinin kettőződése, hemodialízis vagy vesetranszplantáció, renális vagy kardiovaszkuláris halálozás) jelentősen csökkent (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,59–0,82,  $p < 0,001$ ), ahogy a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció együttes előfordulása is (HR: 0,69, 95%-os CI: 0,57–0,83,  $p < 0,001$ ).<sup>14,22,30</sup>

Az empagliflozin esetén az EMPA-KIDNEY vizsgálatban meghatározott összetett elsődleges végpontként a vesebetegség progresszióját vagy a kardiovaszkuláris halálozást értékelték, ahol progrediáló vesebetegségként értékelték a becsült GFR tartós csökkenését 10 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> alá vagy legalább 40%-os tartós csökkenését a kiindulási értékhez képest, hemodialízist, vesetranszplantációt vagy veseeredetű halálozást. A vizsgálat során az elsődleges végpont jelentős csökkenése igazolódott (HR: 0,72, 95%-os CI: 0,64–0,82,  $p < 0,001$ ) a cukorbetegség jelenlétében és hiányában egyaránt, valamint a különböző GFR-tartományokban is. Azonban a vizsgálatban nem találtak szignifikáns csökkenést a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés vagy a kardiovaszkuláris halálozás, sem az összhálaolozás relatív kockázatában.<sup>17</sup> A szotagliflozinnal végzett SCORED kardioresztetett tanulmányban tendenciaszerű csökkenés (HR: 0,71, 95%-os CI: 0,46–1,08) mutatkozott az összetett veseeredmények esetén (a kiindulási becsült GFR értéke legalább 50%-kal csökken, hemodialízis, veséátültetés, vagy legalább 30 napig fennállóan a becsült GFR  $< 15$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) T2DM és krónikus vesebetegség társulásakor.<sup>15</sup>

Az SGLT-2-gátlók esetében a fenti vizsgálatokban a vesefunkció értékelése során az albuminuria javulására vonatkozóan is következetesen kedvező eredményeket figyeltek meg, az albuminuria progressziója is következetesen lassul az SGLT-2-gátlók (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin, szotagliflozin és ertugliflozin) alkalmazása esetén.<sup>14,15,16,17,22,29</sup> A négy renális vizsgálat metaanalízise alapján elmondható, hogy az SGLT-2-gátlók biztonságosan csökkentik a vesebetegség progressziójának, az akut

veseelégtelenségnek, a kardiovaszkuláris halálzásnak és a szívelégtelenség miatti kórházi felvételnek a kockázatát krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél, a cukorbetegség jelenlétében vagy hiányában egyaránt.<sup>31</sup>

## I ÖSSZEFOGLALÁS

A jelenleg rendelkezésre álló különböző kimeneti végpontú vizsgálatok eredményei alapján az SGLT-2-gátlók kedvező hatást fejtenek ki a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása, a kardiovaszkuláris halálzás, az összhalálzás, a szívelégtelenség és a különböző

eredetű vesebetegségek progressziójának szempontjából is. A szívelégtelenség progressziójának csökkenése tekintetében csoportokról beszélhetünk, a vesebetegségek esetén a dapagliflozin, az empagliflozin és a kanagliflozin esetén igazolódott szignifikáns előny. A kardiovaszkuláris halálzás és az összhalálzás kockázatának jelentős mérséklésére az empagliflozinnal és a dapagliflozinnal állnak rendelkezésünkre megbízható adatok.

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján krónikus vesekárosodásban az SGLT-2 gátlók alkalmazása is módosult, a dapagliflozin 25 ml/perc feletti GFR-érték,<sup>32</sup> az empagliflozin 20 ml/perc feletti GFR-érték<sup>33</sup> esetén indítható lehet.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**ACR:** albumin/kreatinin hányados (albumin-to-creatinine ratio); **CI:** megbízhatósági tartomány (confidence interval); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **HFrEF:** megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction); **HFrEF:** csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction); **HR:** esélyhányados (hazard ratio); **LVEF:** bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction); **MACE:** fő kardiovaszkuláris események (major adverse cardiovascular events); **NT-proBNP:** N-terminalis prohormon agyi natriuretikus peptid (N-terminal pro B-type natriuretic peptide); **RAS:** renin-angiotenzin rendszer (renin angiotensin system); **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter-2); **T2DM:** 2-es típusú cukorbetegség (type 2 diabetes mellitus)

## IRODALOMJEGYZÉK

- Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al.: Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 46-52. doi:10.1016/S2213-8587(20)30343-0
- Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshes AL: Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2021; 131(2): e142243. doi:10.1172/JCI142243
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. Sodium glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 17. doi:10.1186/s12933-021-01213-w
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.: Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al.: Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020; 323(14): 1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.: Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 129-139. doi:10.1056/NEJMoa2030186

16. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
17. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.: SGLT-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
19. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.: Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183
20. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al.: Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 22-31. doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
21. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al.: Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13): 1216-1227. doi:10.1093/eurheartj/ehab094
22. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al.: Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019; 140(9): 739-750. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007
23. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al.: SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 236. doi:10.1186/s12933-021-01430-3
24. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.: SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.: Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4): 337-349. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
26. Packer M, Butler J, Zannad F, et al.: Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1531-1533. doi:10.1056/NEJMc2112411
27. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334. doi:10.1056/NEJMoal1515920
28. Perkovic V, Koitka-Weber A, Cooper ME, et al.: Choice of endpoint in kidney outcome trials: considerations from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(12): 2103-2111. doi:10.1093/ndt/gfz179
29. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al.: Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021; 64(6): 1256-1267. doi:10.1007/s00125-021-05407-5
30. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al.: Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: results from the CREDENCE trial. *Am Heart J* 2021; 233: 141-148. doi:10.1016/j.ahj.2020.12.008
31. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT-2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10365): 1788-1801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8
32. Forxiga filmtabletta. Alkalmazási előírás. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_hu.pdf)
33. Jardiance filmtabletta. Alkalmazási előírás. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159880/anx\\_159880\\_hu.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230724159880/anx_159880_hu.pdf)