

**НОВАТА ЕРА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ:
ОТ БЛОКАДАТА НА РААС ДО ИНХИБИТОРИТЕ НА SGLT2 И НОВИТЕ
ПЕРСПЕКТИВИ**

Златина Миринчева

БДУ проф.д-р Асен Златаров, УМБАЛ-Бургас,отделение по Нефрология
drmirincheva@abv.bg

Резюме

През последните две десетилетия, единственото доказано патогенетично лечение на ХБЗ беше блокадата на ренин-ангиотензиновата система (РААС) – с ACE инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ). Напредъкът дойде с появата на SGLT2 инхибиторите, които не само подобряват гликемичния контрол при диабетици, но и показаха доказани ренопротективни и сърдечносъдови ползи независимо от контрола на захарта. Ключови клинични проучвания като DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD доказаха тяхната кардиопротекция и нефропротекция.Целта на настоящият анализ е да направи преглед и съпоставка на групите медикаменти с доказани ренопротективни ефекти.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване,периспективи,лечение

**THE NEW ERA IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: FROM
RAAS BLOCKADE TO SGLT2 INHIBITORS AND NEW PERSPECTIVES**

Zlatina Mirincheva

Burgas State University prof.Asen Zlatarov, Hospital Burgas,Nephrology ward
drmirincheva@abv.bg

Abstract

In the last two decades, the only proven pathogenetic treatment of CKD was blockade of the renin-angiotensin system (RAAS) - with ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs). Advances came with the advent of SGLT2 inhibitors, which not only improved glycemic control in diabetics, but also demonstrated proven renoprotective and cardiovascular benefits independent of glycemic control. Key clinical studies such as DAPA-CKD and EMPA-KIDNEY, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD proved their cardioprotection and nephroprotection. The aim of the present analysis is to review and compare the groups of drugs with proven renoprotective effects.

Key words: chronic kidney disease, perspectives, treatment

Въведение

През последните два десетилетия, единственото доказано патогенетично лечение на ХБЗ беше блокадата на ренин-ангиотензиновата система (РААС) – с ACE инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ). Тези медикаменти демонстрираха способност да забавят прогресията на бъбречната увреда, особено при пациенти с протеинурия, но въпреки тяхното приложение, значителен риск за бъбречен прогрес и смърт оставаше. Свързаните с тях странични ефекти, като хиперкалиемия и хипотония, също ограничиха терапията при някои пациенти.Пробивът дойде с появата на SGLT2 инхибиторите, които не само подобряват гликемичния контрол при диабетици, но и показаха доказани

ренопротективни и сърдечносъдови ползи независимо от контрола на захарта. SGLT2 инхибиторите демонстрират и статистически значимо намаление на серумната пикочна киселина със средна абсолютна стойност от приблизително 0.6 mg/dL (или около 10–15% спрямо изходните нива), като този ефект е последователно наблюдаван в големи клинични проучвания и мета-анализи. Като самостоятелен кардиометаболитен рисков фактор, повишената пикочна киселина се асоциира с повишена честота на сърдечно-съдови инциденти, а редукцията ѝ може да допринася допълнително за благоприятния профил на SGLT2 инхибиторите при пациенти с висок сърдечно-съдов риск.[1,2,3]
Това бяха първите лекарства, които демонстрираха, че механизми, свързани с глюкозната екскреция, имат дълбоки клинични последици за бъбреците и сърцето.

Ключови клинични изследвания:

- DAPA-CKD (NEJM, 2020); включва 4,304 пациенти с различна степен на ХБЗ (eGFR 25–75), с или без диабет, на лечение с ACEi или ARB, с албинурия.[4]
Резултат: 39% по-нисък риск за прогресия към ESRD или смърт (HR 0.61, p<0.001).

- EMPA-KIDNEY (NEJM, 2023); с участници 6,609 пациенти с по-широк спектър на етиологии на ХБЗ, включително неконтролирана протеинурия.

Резултат: 28% намаление на риск за бъбречна прогресия (HR 0.72, p<0.001). [5]

И в двете проучвания са проследени и вторични крайни точки, свързани със сърдечно-съдовата система и общата смъртност(табл.1):

табл.1. Съпоставка на клинични проучвания

Вторична крайна точка	DAPA-CKD (NEJM, 2020)	EMPA-KIDNEY (NEJM, 2023)
Смърт по всякаква причина	31% HR 0,69(95% CI, 0,53, 0,88), p<0.004)	13% HR 0,87(95% CI, 0,70, 1,08), p<0.21)
Комбинация от СС смърт или хоспитализация за СН	29% HR 0,71(95% CI, 0,55, 0,92), p<0.009)	16% HR 0,69(95% CI, 0,53, 0,88), p<0.15)
Хоспитализация по всякаква причина	22% HR 0,78(95% CI, 0,70, 0,87),	14% HR 0,86(95% CI, 0,78, 0,95), p<0.003)

DAPA-CKD демонстрира по-силно изразено намаление на общата и сърдечно-съдовата смъртност, докато EMPA-KIDNEY показва основно ефект върху забавяне на бъбречната прогресия, със скромно влияние върху сърдечно-съдовият изход. Това вероятно се дължи на разликите в популацията – в EMPA-KIDNEY повече пациенти са били с по-нисък сърдечно-съдов риск. Обобщение: тези изследвания доказаха, че SGLT2 инхибиторите значително забавят прогресията на хроничната бъбречна недостатъчност и подобряват цялостната преживяемост.

При проведено малко проучване в реалната клинична практика е установено, че след 18 седмици лечение на диабетици с Dapagliflozin се наблюдава спад на UACR с 0,39, както и стабилна изчислена гломерулна филтрация (eGFR), допълнително понижаване на систолното АН с 4,7 mmHg. [6] Друго подобно проучване също отчита благоприятните ефекти по отношение на спад на серумния креатинин, подобряване на eGFR и стойностите на микроалбинурията. [7,8]

Новите терапии: Селективни, нестероидни минералокортикоидни рецепторни антагонисти и допълнителни механизми за протекция. Хроничната хиперактивация на минералокортикоидните рецептори (MR) е ключов процес за развитие на фиброза и

възпаление в бъбреците и сърцето. Докато класическите стероидни MR антагонисти като спиронолактон и еплеренон показаха ограничени ползи поради риск от хиперкалиемия и недостатъчни данни при пациенти с тежка бъбречна дисфункция, финеренон се яви като обещаваща алтернатива. Този селективен, нестероиден MR антагонист има по-нисък риск от странични ефекти и вече се доказва като ефективен в клинични изпитания за забавяне на прогресията на ХБЗ, независимо от наличието на диабет. [9]

Клинични изследвания за MR:

- FIDELIO-DKD (NEJM, 2020); включва 5,734 пациенти с диабет тип 2 и ХБЗ, които приемат ACEi или ARB. Резултатите показаха 18% по-малък риск за бъбречна прогресия или смърт (HR 0.82, $p=0.001$). [10]
- FIGARO-DKD (NEJM, 2021); при пациенти с по-ранен стадий на ХБЗ и диабет, се наблюдава 13% по-нисък риск за сърдечно-съдови събития (HR 0.87, $p=0.03$). [11]

Комбинираният анализ (FIDELITY) от двете проучвания показва, че финеренон стабилизира прогресията на болестта, като същевременно няма значително увеличение на хиперкалиемията при съвместна терапия с SGLT2 инхибитори. [12] Тези медикаменти действат чрез различни, но взаимодопълващи се механизми:

- SGLT2 инхибитори облекчават гломерулната хиперфилтрация, подобряват хемодинамиката и намаляват възпалението.
- MR-медираното развитие на фиброза и възпаление, което е ключов процес за напредването на ХБЗ.

Клиничните данни сочат, че като се прилагат заедно, тези терапии не само допълнително засилват ренопротективния ефект, но и намаляват риска от лечение-ограничени странични ефекти като хиперкалиемия и хипотония. Това е една истинска революция, която дава надежда на пациентите със сериозна прогресия на заболяването при висок риск.

Подобряване на качеството на живот и хемоглобина с новите терапии:

В допълнение към бъбречната защита, новите терапии значително подобряват и общото здравословно състояние на пациентите:

Клиничните изследвания показват, че SGLT2 инхибиторите допринасят за подобряване нивата на хемоглобина. Това се дължи на няколко механизма, включително подобрена бъбречна функция и намалена възпалителна активност, което е описано в ревюто на Lancet Diabetes & Endocrinology, 2022. Подобрението на хемоглобина увеличава енергийното ниво, понижава умората и подобрява цялостното качество на живот, особено при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и анемия, характерна за напредналите стадии на ХБЗ. Новите терапии, като MR и SGLT2 инхибитори, често подобряват и други параметри като кръвно налягане и тегло, допринасяйки за по-добра цялостна превенция на сърдечно-съдовите усложнения. Лечението с SGLT-2 инхибитори е свързано с подобряване на параметрите на качеството на живот при пациенти със захарен диабет. При пациентите, приемали SGLT-2 инхибитори статистически значими разлики в степените, с които успяват да осъществят различните страни от живота се отчитат по най-голям брой показатели: занимания през свободното време ($p=0.008$), работен живот ($p=0.013$), физически сили ($p=0.001$), близка лична връзка ($p=0.000$), сексуален живот ($p=0.038$), външен вид ($p=0.010$), самочувствие ($p=0.022$), мотивация ($p=0.000$), усещане за бъдещето ($p=0.006$), физическо състояние ($p=0.001$), свобода на пиене ($p=0.049$). [13] Като подобрението в качеството на живот е независимо от постигнатото ниво на гликемия. [14]

В бъдеще ще се одобряват още терапевтични агенти, включително нови селективни MR антагонисти и комбинации, които обещаваат още по-голям успех в забавянето на прогресията. Важната новост е и усъвършенстването на персонализирания подход: чрез генетични биомаркери ще се определя най-ефективната терапия за всеки пациент индивидуално. Освен това, изследванията сочат, че комбинираната терапия може да има и допълнителен положителен ефект върху мозъчно-здравословното състояние и когнитивната функция, което отваря нови възможности за интегрирано лечение.

Заключение

Промяната в терапевтичната стратегия при хроничното бъбречно заболяване бележи нова епоха – от традиционната блокада на РААС към използването на иновативни медикаменти като SGLT2 инхибитори и MR. Тези терапии не само забавят прогресията на заболяването и подобряват работата на бъбреците, но и значително подобряват качеството на живот на пациентите – чрез намаляване на симптомите, повишаване на хемоглобина и намаляване на сърдечно-съдовите рискове.

Комбинирането на двата механизма работи по-силно и дава надежда за лечение, което може да удължи живота и същевременно да направи живота по-добър. В бъдеще ще има все повече индивидуални подходи, които ще вземат предвид уникалните особености на всеки пациент и ще дадат възможност за по-ефективно лечение. Това е началото на нова ера, която обещава по-добър живот за милиони хора по света и показва колко е важно новите изследвания и иновации в медицината да продължават.

Библиография

1. Chehrehgosha H et al., *Diabetes Therapy* (2021) DOI: 10.1007/s13300-021-01011-3
2. Taheri H et al., *Advances in Therapy* (2020) DOI: 10.1007/s12325-020-01498-5
3. Wiviott SD et al. DECLARE-TIMI 58 –, *NEJM* (2019) DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
4. Heerspink et al., 2020 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,
5. 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),
6. Н.Костадинов - Терапевтични възможности при пациенти със захарен диабет тип-2 и хронично бъбречно заболяване *Диабет и матаболизъм* 4/2022г. стр-25-26 ISSN 1312-1774
7. Nikolay Krasimirov Kostadinov* and Tzvetelina Tzvetanova Totomirova, Treatment of type-2 diabetes mellitus with SGLT-2 inhibitors and influence on renal function, 2024 , World Journal of pharmaceutical research, Volume 13, November special issue 22 [DOI : 10.20959/wjpr202422-34588] ISSN 2277-7105 IF-8.453 ICV-90.8
8. Nikolay Krasimirov Kostadinov* and Tzvetelina Tzvetanova Totomirova, SGLT-2 inhibitor treatment and influence on albuminuria in type 2 diabetes , World Journal of pharmaceutical research, Volume 13, issue 23 [DOI : 10.20959/wjpr202423-34849] ISSN 2277-7105 IF-8.453 ICV-90.8
9. DAPA-CKD (NEJM, 2020): DOI: 10.1056/NEJMoa2024816, FIDELIO-DKD (NEJM, 2021): DOI: 10.1056/NEJMoa2101021)
10. Bakris et al., 2020, Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes, Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23.
11. FIGARO-DKD е публикувано в 2021 година в NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa2105670)
12. FIDELIO-CKD: DOI: 10.1056/NEJMoa2101021 (NEJM, 2021) FIGARO-CKD: DOI: 10.1056/NEJMoa2105670 (NEJM, 2021)

13. Николай Костадинов, Цветелина Тотомирова, Оценка на качеството на живот на пациенти със захарен диабет тип 2 лекувани с SGLT-2 инхибитори, Наука ендокринология, брой 3, 2024 ISSN-1313-0897-print. 2815-326X-online
14. Николай Костадинов "Оценка качеството на живот на пациентите със захарен диабет тип-2 в зависимост от провежданата терапия"- ISBN 978-619-7353-91-4, 2025г