

MÁTYUS JÁNOS DR.<sup>1</sup>, BALLA JÓZSEF DR.<sup>1</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>2</sup><sup>1</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék, Debrecen<sup>2</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

# JAVASLAT AZ IDÜLT VESEBETEGSÉGBEN ALKALMAZOTT LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSRE

A populációk 11-15%-át érintő idült vesebetegség (CHRONIC KIDNEY DISEASE, CKD) drámai módon fokozza a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakoriságát és súlyosságát. A kockázat besorolására a kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat használata javasolt, amelyet az utolsó Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia is elfogadott. Az elmúlt évtizedben bebizonyosodott, hogy a kardiovaszkuláris események csökkenése döntően a kezelés által elért LDL-C-csökkentő hatás nagyságától függ, ezért a nagy nemzetközi kardiológiai irányelvekben az elérendő LDL-C-értékeket szigorították. A statinkezelés haszna, illetve a statinokhoz hozzáadott ezetimib, illetve PCSK9-gátlók kedvező hatása CKD esetében is bizonyított, azonban a nemzetközi nefrológiai irányelvek megújítása késik. A fentiek indokolják a MANET (Magyar Nephrológiai Társaság) 2010-ben elfogadott ajánlásának módosítását.

**KULCSSZAVAK:** KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG, LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS, STATIN, EZETIMIB, PCSK9-GÁTLÓ

## ANGOL CÍM?

CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD), WHICH AFFECTS 11-15% OF THE POPULATION, DRAMATICALLY INCREASES THE FREQUENCY AND SEVERITY OF CARDIOVASCULAR (CVD) DISEASES. FOR RISK CLASSIFICATION, HE RECOMMENDED A COMBINED GFR-PROTEINURIA TABLE, WHICH WAS ALSO ACCEPTED BY THE LAST HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCE. IN THE LAST DECADE, IT HAS BEEN PROVEN THAT THE REDUCTION OF CVD EVENTS MAINLY DEPENDS ON THE MAGNITUDE OF THE LDL-C LOWERING EFFECT ACHIEVED BY THE TREATMENT, THEREFORE THE LDL-C VALUES TO BE ACHIEVED HAVE BEEN TIGHTENED IN THE MAJOR INTERNATIONAL CARDIOLOGY GUIDELINES. THE BENEFIT OF STATIN TREATMENT AND EZETIMIBE ADDED TO STATINS OR THE BENEFICIAL EFFECT OF PCSK9 INHIBITORS HAS ALSO BEEN PROVEN IN THE CASE OF CKD, HOWEVER, THE RENEWAL OF THE INTERNATIONAL NEPHROLOGY GUIDELINES IS DELAYED. THE ABOVE JUSTIFY THE AMENDMENT OF THE RECOMMENDATION OF MANET (HUNGARIAN NEPHROLOGY SOCIETY) ADOPTED IN 2010.

**KEYWORDS:** CHRONIC KIDNEY DISEASE, LIPID-LOWERING TREATMENT, STATIN, EZETIMIBE, PCSK9 INHIBITOR

## ELŐZMÉNYEK

Az idült vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) fogalmának megalkotását 2002-ben elsősorban az a tény indokolta, hogy az epidemiológiai vizsgálatok alapján kiderült, hogy a különböző okú és súlyosságú vesebetegségek eltérő mértékben, de egyaránt jelentősen fokozzák a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulását. A gyakori és súlyos kardiovaszkuláris kórképek miatt a National Kidney Foundation szakértői

csoportja már az alapdokumentumban (1), majd a 2003-ban megjelent lipidcsökkentő kezelésre vonatkozó ajánlásában (2) is azt javasolta, hogy valamennyi CKD-beteget, az alapbetegségétől és az egyéb hagyományos kardiovaszkuláris rizikótényezők jelenlététől függetlenül a legnagyobb rizikójú csoportba sorolják a kardiovaszkuláris betegségek szempontjából. A későbbi vizsgálatok bebizonyították, hogy a glomerulus filtrációs ráta (GFR) romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a

betegek összes és kardiovaszkuláris halálozását (3). Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetek tekintetében, így 2013-ban ez vált általánosan elfogadottá a CKD beosztására (4). Ennek alapján a GFR szerint 6, az albuminúria alapján 3 stádiumot különböztettek meg. A hazai ajánlásban (5) a jelentős proteinúria-csoporton belül szükségesnek tartottuk elkülöníteni a

különösen fokozott kockázatot jelentő nefrotikus mértékű proteinúriát, amelyet a KDIGO- (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ajánlásból a betegek kis hányada és az egyszerűsítésre való törekvés miatt hagytak ki (1. táblázat).

CKD-ban a dyslipidaemia az átlagpopulációhoz képest gyakrabban és változatos formában jelentkezik a GFR romlásától, a proteinúria súlyosságától, illetve a diabetes mellitus jelenlététől és a vesepótló kezelés formájától függően. Vesebetegekben is igazolható az általános populációban megfigyelt eredmény, amely szerint a statinkezelés során az LDL-C 1 mmol/l-rel történő csökkentése kb. 20%-kal csökkenti a nagy kardiovaszkuláris események 5 éven belüli előfordulását. A már dializált betegekben azonban az eredmények szerényebbek a veseelégtelenséggel kapcsolatos speciális rizikó tényezők által mediált nem ateroszklerotikus kórképek miatt. A KDIGO 2013-ban kidolgozott irányelve ennek megfelelően a statinok alkalmazását javasolta célérték megjelölése nélkül minden 50 év feletti idült vesebetegben, valamint azon 50 év alattiakban, akiknél már korábban koronáriabetegetség, stroke vagy diabetes mellitus is igazolódott. Egyedül dializált betegekben nem tartotta indokoltnak a kezelés indítását, azonban a korábbi kezelés folytatását javasolta (6). Bár az ajánlást számos kritika érte elsősorban a követés hiánya miatt, a „fire and forget” stratégiát az ezt követő irányelvek lényegében átvették (7, 8). A Magyar Nephrologiai Társaságban már 2002-ben kidolgoztunk egy ajánlást a CKD-ban alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan, amelyet 2010-ben módosítottunk (9). Ebben a később kiadott KDIGO-ajánlással szemben követést és célértékre történő kezelést fogalmaztuk meg, amelyet a nemzetközi kardiológiai/lipidológiai ajánlások is javasoltak. CKD-ban – más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan – kardiovaszkuláris betegség hiánya esetén 2,5 mmol/l alatti LDL-C, már kialakult kardiovaszkuláris betegség esetén 1,8 mmol/l alatti LDL-C elérését tartottuk kívánatosnak.

Az elmúlt évtizedben bebizonyosodott, hogy a statinhatás kedvező mértéke döntően az elért LDL-C-csökkentő hatás nagyságától függ (10) és hogy

1. TÁBLAZAT: AZ IDÜLT VESEBETEGSÉG BEOSZTÁSA A GFR ÉS A FEHÉRJEVIZELÉS ALAPJÁN PONTOSAN JELZI A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ÉS HALÁLOZÁS KOCKÁZATÁT IS

	PROTEINÚRIA/ALBUMINÚRIA STÁDIUM (MÓDSZER, MG/MMOL)			
	P1, A1: NORMÁLIS ACR <3 TPCR <15	P2, A2: MÉRSÉKELT ACR 3–29 TPCR 15–49	P3, A3: JELENTŐS ACR ≥30 TPCR ≥50	P3N: NEFROTIKUS TPCR ≥350
<b>G1: NORMÁLIS GFR &gt;90</b>	ALACSONY	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY
<b>G2: ENYHÉN CSÖKKENT GFR 60–89</b>	ALACSONY	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY
<b>G3A: MÉRSÉKELTEN CSÖKKENT GFR 45–59</b>	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
<b>G3B: KÖZÉP- SÚLYOSAN CSÖKKENT GFR 30–44</b>	NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
<b>G4: SÚLYOSAN CSÖKKENT GFR 15–29</b>	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
<b>G5: VÉGSTÁDIUMÚ VESEELÉGTELENSÉG GFR &lt;15</b>	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY

A zöld szín alacsony, a sárga mérsékelt, a narancs nagy, a piros igen nagy kockázatot jelent. A kardiovaszkuláris halálozásra vonatkozó korrigált kockázati arányok sorrendben: 1–1,5; 1,51–2,3; 2,31–3,7; >3,7

a statinkezeléshez hozzáadott ezetimib vagy anti-PCSK9 (proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9) monoklonális antitestek tovább csökkentik az érelmeszesedés kardiovaszkuláris kockázatot (11). Ezek a vizsgálatok jelezték, hogy nincs alsó LDL-C-határérték vagy J-görbe hatás, és a nagyon alacsony LDL-C-értékek klinikai biztonságossága is megnyugtatóan bizonyult. A fentiek miatt először az ACC/AHA, majd az ESC/EAS is módosította az LDL-C-célértékeket, és a 2019-es ajánlásában az igen nagy rizikó kategóriában 1,4 mmol/l-es, a nagy rizikó kategóriában 1,8 mmol/l-es, a közepes rizikó esetén 2,6 mmol/l-es, alacsony rizikó esetén 3,0 mmol/l-es szint elérését javasolta (12, 13). 2020-ban a VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) is ezen értékek szerint módosította az ajánlását (14). Mára a statinokhoz hozzáadott ezetimib, illetve PCSK9-gátlók kedvező hatása CKD esetében is bizonyított, ennek ellenére a nemzetközi nefrológiai irányelvek megújítása elmaradt. A lipidcsökkentő kezelés gyakorlata a CKD szerint országoként változó, a bizonyított előnyök ellenére a nefrológusok által gondozott betegek jelentős része nem kap statinkezelést, szükséges lenne az irányelvek megújítása (15). A korábbi MANET-ajánlás módo-

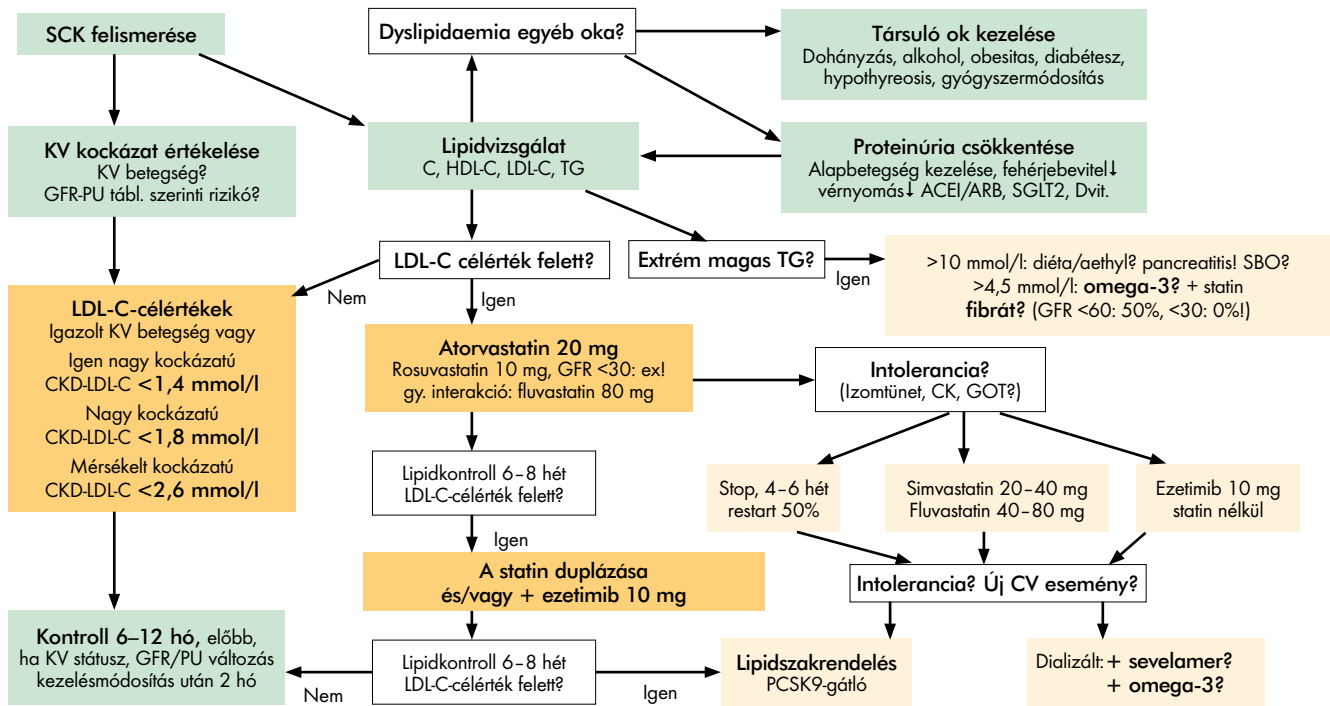
sításának szükségessége már 2 éve megfogalmazódott (16). A Szakmai Kollégium Nephrologiai és Dialízis Tagozata 2021-ben kidolgozott egy komplex CKD-irányelvet (17), azonban ebben nem szerepel konkrét ajánlás a lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan. A fentiek miatt indokoltnak tartjuk a korábbi részletes ajánlásunk megújítását. Ebben elsősorban a korábbi hazai és nemzetközi ajánlásokra, átfogó analízisekre támaszkodtunk. A javasolt algoritmust az 1. ábra tartalmazza.

## AJÁNLÁSOK

### 1. AJÁNLÁS

CKD felismerésekor minden esetben javasolt a lipidanyagcsere – elsődlegesen az összes koleszterin (TC), HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (LDL-C) és triglicerid (TG) – vizsgálata is. A vizsgálatot a lipidzavar mértékétől, a betegállapot és a proteinúria változásától függően rendszeresen ismételni kell. Stabil CKD esetén a lipidcsökkentő kezelést nem igénylő betegekben évente, kezeltékben 3–6 havonta, a kezelés módosítása után 2 hónappal javasolt a vizsgálat ismétlése. A CKD-ban észlelhető lipidzavarok szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedésekben és halálozásban bizonyított, de hozzájárulhat a vesebetegség

1. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS JAVASOLT ALGORITMUSA IDÜLT VESEBETEGSÉGBEN



## RÖVIDÍTÉSEK

CKD=IDÜLT VESEBETEGSÉG; KV=KARDIOVASZKULÁRIS; LDL-C=LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL; eGFR=SZÁMÍTOTT GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA; TG=TRIGLICERID; gy.=GYÓGYSZER; ACEI/ARB=ANGIOTENZINKONVERTÁLÓENZIM-INHIBITOR/ANGIOTENZIN-2-RECEPTOR-BLOKKOLÓ; PU=PROTEINÚRIA; SBO=SÜRGŐSSÉGI BETEGFELVÉTELI OSZTÁLY; SGLT2=NÁTRIUM-GLÜKÓZ-KOTRANSPORTER-2-GÁTLÓ

progressziójához is. Egy 33 tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint a statinok szignifikánsan csökkentették a proteinúriát, és emelték a kreatininclearance-t (18).

Napjainkban az ajánlások többsége az LDL-C-re fókuszál, ezt a hazai laboratóriumok többsége méri, azonban egy részük kalkulálja képlettel. Magas TG-szinteknél a számított LDL-C kevésbé megbízható, ebben az esetben fontos, hogy éhgyomorra történjen a vizsgálat. A NICE (National Institute for Health and Care Excellence) az LDL-C helyett a non-HDL-C (ez is számított paraméter: összes koleszterin mínusz HDL-C) alkalmazását javasolja inkább (19), egyrészt mert nem kell éhgyomorra maradnia a betegnek, másrészt egyes vizsgálatokban az LDL-C-nél pontosabban jelezte előre a jelentős kardiovaszkuláris eseményeket. Mérlegelendő ezeken túl a lipoprotein(a) meghatározása jelentős proteinúria esetén, illetve legalább egyszer mindenki életében, mivel genetikailag ez a leginkább meghatározott.

## 2. AJÁNLÁS

Dyslipidaemia esetén vizsgálni kell az ahhoz hozzájáruló egyéb tényezőket, társbetegségeket (pl. obesitas, diabe-

tes mellitus, hypothyreosis, szteroid/antipszichotikum szedése), törekedni kell azok megszüntetésére, kezelésére a lipidcsökkentő kezelés megkezdése előtt vagy azzal egy időben.

Diabetes mellitusban a szénhidrátháztartás jobb beállítása egyaránt csökkenti az LDL-C-, a TC- és a TG-szinteket. Bizonyos gyógyszerek kedvezőtlen hatást gyakorolhatnak a lipidanyagcserére közvetlenül, illetve diabetesz provokálásával. A nefrológiai gyakorlatban leginkább a glükokortikoidok, a ciklosporin, a tacrolimus, a sirolimus, az everolimus adásakor kell erre figyelni, az adott szer mással történő helyettesítését mérlegelni.

## 3. AJÁNLÁS

Proteinúria, különösen a nefrotikus mértékű jelentősen rontja a hyperlipidaemiát, ezért a fehérjevelés csökkentése a lipidanyagcsere szempontjából is kedvező. Ennek biztosítása céljából az alapbetegség kezelésén túl a proteinúria-csökkentő hatással is bíró készítmények (ACEI/ARB, lercanidipin, verapamil, diltiazem, SGLT-gátlók, mineralokortikoidreceptor-gátlók) preferálása, a D-vitaminhiány korrekciója javasolt.

Nephrosis szindrómában a maximális kombinált lipidcsökkentő kezelés is hatástalan maradhat, ilyenkor különösen fontos, hogy a proteinúria csökkentésében is az összes terápia eszköztárunkat bevessük (20). Az SGLT2-gátlók hozzájárulása az ACE/ARB kezeltekben is jelentősen, kb. 20%-ban képes csökkenteni a proteinúriát a nem diabeteszes vesebetegségekből, pl. FSGS-ben (21), IgA-NP-ben is (22).

## 4. AJÁNLÁS

CKD esetén a kardiovaszkuláris kockázat besorolására elsődlegesen a számított GFR (eGFR) és fehérjevelés (albumin/kreatinin hányados: uACR vagy protein/kreatinin hányados: uPCR) kombinált táblázatának alkalmazása javasolt. Minden esetben fel kell mérni a kardiovaszkuláris betegségek jelenlétét, ezek igazolása esetén a beteget az eGFR és a proteinúria mértékétől függetlenül igen nagy rizikójúnak kell tartani (szekunder prevenció).

Bár az iránymutató klinikai ajánlások feltüntetik a CKD-t a kardiovaszkuláris rizikóértékelés módosító tényezői között, formálisan továbbra sem vonják bele sem a GFR-t, sem a proteinúriát a rizikószámításba. Ennek következté-

\* Itt valamelyik oldal hibázik: az SGLT2 nem jelent gátló-t is, tehát vagy az legyen SGLT2i (vagy más módon jelölve, hogy gátló), vagy a másik oldalról kell törölni a gátló szót. Attól függően, az ábrában milyen jelentéssel szerepel.

ben vesebetegekben a hagyományos rizikóbecslő táblázatok alapján előre jelzett kockázat jóval a megfigyelt kockázat alatt van. Erre irányuló törekvések azonban már vannak, a NICE által 2018-ban javasolt QRISK algoritmus (23) már figyelembe veszi a  $60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR-t. Az iránymutató 2019-es amerikai és európai kardiológiai ajánlások szerint a CKD-s betegeket a nagy rizikójú csoportba kell sorolni, ha az eGFR-értékük  $60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti, és az igen nagy rizikójúba, ha  $30 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti. Sem ezekben, sem a QRISK algoritmusában továbbra sem szerepel a fehérjevezetés, bár a NICE 2022-es ajánlása szerint már az albuminúriát önmagában, 60 alatti GFR nélkül is figyelembe kell venni rizikótényezőként (19).

A fehérjevezetés figyelmen kívül hagyása miatt a lipidcsökkentő kezeléstől pontosan azok a korai stádiumú vesebetegek eshetnek el, akiknél a kezelés a legnagyobb haszonnal járna. Az új bizonyítékok is megerősítették, hogy az aterogenezis kulcsfontosságú kezdeti eseménye az LDL-C és más koleszterinben gazdag, apolipoprotein-B tartalmú lipoproteinek az artériás falon belüli retenciója (10). A humán mendeli randomizációs vizsgálatok azt is igazolták, hogy ennek következtében nemcsak az ateroszklerotikus plakk-képződés és a kardiovaszkuláris kórképek gyakorisága nő, hanem az idült vesebetegség is gyorsabban progrediál (24). Mindezeket figyelembe véve a 2020-as MKKK elfogadta a már az előző konszenzusra is benyújtott javaslatunkat (25), és vesebetegek esetében a rizikóbecslés alapjául a kombinált eGFR-fehérjevezetés táblázat alkalmazását javasolta. Ennek a táblázatnak a használata lehetővé teszi a CKD-n belüli még differenciáltabb rizikóértékelést.

## 5. AJÁNLÁS

CKD-ban is az átlagpopulációban meghatározott célértékek elérése, így igen nagy és nagy kardiovaszkuláris rizikó esetén legalább 50%-os LDL-C-csökkentés, igen nagy kockázatnál  $1,4 \text{ mmol/l}$  alatti, nagy kockázatúnál  $1,8 \text{ mmol/l}$  alatti, mérsékelt kockázatúnál  $2,6 \text{ mmol/l}$  alatti LDL-C elérése kívánatos.

A 2013-as KDIGO nem nevesít konkrét célértékeket CKD-s betegekben,

2. TÁBLÁZAT: AZ EGYES STATINKEZELÉSEK HATÉKONYSÁGA (A [19] ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)

Az LDL-C-csökkenés mértéke (%)	5	10	20	40	80
STATINADAG (MG/NAP)					
FLUVASTATIN				27	33
SIMVASTATIN		27	32	37	42*
ATORVASTATIN		37	43	49	55*
ROSUVASTATIN (HA A GFR >30, PU <0,5 G/N)	38	43	48	53*	
ATORVASTATIN + EZETIMIB 10 MG		52	54	57	61

Sárga szín: alacsony intenzitású LDL-csökkenés (20–30%); narancsszín: közepes intenzitású (31–40%); piros szín: magas intenzitású (>40%); \*Myopathia miatt 80 mg simvastatin nem javasolt; \*eGFR <60 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> esetén 80 mg atorvastatin, illetve 40 mg rosuvastatin nem javasolt.

és ez tükröződött az ezt követő nefrológiai ajánlásokban. Az új kardiológiai irányelvek figyelembe vétele azonban már megfigyelhető, így pl. az olasz nefrológiai társaság állásfoglalása CKD 3-ban  $70 \text{ mg/dl-t}$  ( $1,8 \text{ mmol/l}$ ), CKD 4-5-ben  $55 \text{ mg/dl-t}$  ( $1,4 \text{ mmol/l}$ ) javasol célértéknek (26). Azt, hogy a fehérjevezetés mértéke szerint is differenciáljunk, élesen bizonyítják a nephrosis szindrómás betegekben jelentkező kardiovaszkuláris betegségek, amely régóta ismert tanácsos tény.

## 6. AJÁNLÁS

Dyslipidaemia kezelésekor CKD-ban is javasolt az általános populációra vonatkozó életmódbeli tanácsok betartása, így a dohányzás elhagyása, a fizikai aktivitás fokozása, az ideális testsúly elérése. A diétás tanácsadéskor figyelembe kell venni a vesebetegekben egyébként alkalmazott komplex diétás szükségleteket.

A vesebetegség progressziójának csökkentésére alkalmazott fehérjeszegény diéta ( $0,6\text{--}0,8 \text{ g/ttkg/nap}$ ) csökkent vesefunkció (eGFR <60 ml/p/1,73 m<sup>2</sup>) és nephrosis szindróma esetén – a proteinúria csökkentése révén – kedvező hatása a lipidszintekre is. Ugyanakkor nagyon fontos az alultápláltság elkerülése, mert a  $30 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR esetén a betegek halálozásában ez válik meghatározó tényezővé, az obesitas már nem jelent rizikót.

## 7. AJÁNLÁS

Ha az életmód-változtatással a célértékeket nem sikerül elérni, vagy az nem is várható a lipidanyagcsere-zavar súlyossága miatt, statin indítása javasolt. Kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztekor a kezelés elkezdése azonnal, az életmód-változtatás elkezdésével együtt indokolt. Szekunder

prevencióban, valamint nagy és igen nagy kardiovaszkuláris rizikó esetén magas hatékonyságú statin, CKD-ban leginkább 20 mg atorvastatin javasolt.

Mára a magas hatékonyságú statinok alkalmazása ( $20 \text{ mg}$  vagy nagyobb atorvastatin, illetve  $10 \text{ mg}$  vagy nagyobb rosuvastatin) vált általánossá a célértékek elérésére a nagy rizikójú állapotokban (2. táblázat). CKD-ban az atorvastatin mellett szól, hogy dóziscsökkentés nélkül adható széles eGFR-tartományban, és hogy a rosuvastatinnal szemben proteinúria-csökkentő hatással is bír. A  $20 \text{ mg}$  atorvastatinnal egyenértékű  $10 \text{ mg}$  rosuvastatin  $30 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR esetén már ellenjavallt,  $60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR esetén  $20 \text{ mg}$ -nál nagyobb adagja kerülendő. Az atorvastatin esetén figyelembe kell venni az esetleges gyógyszerinterakciókat, ennek kockázata esetén (pl. ciklosporinszedés) leginkább  $80 \text{ mg}$  fluvastatin adása javasolt.

A NICE utoljára 2024 januárjában átnézett ajánlása (19) egységesen  $20 \text{ mg}$  atorvastatin alkalmazását javasolja primer prevencióban a nem vesebeteg populációhoz hasonlóan CKD-ban ( $60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR és/vagy proteinúria) is. A szekunder megelőzésben a kardiovaszkuláris esemény bekövetkezte után mielőbb  $80 \text{ mg}$  atorvastatin javasol, gyógyszer-interakció vagy mellékhatás nagyobb rizikója esetén alacsonyabb adag megfontolását,  $60 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR esetén azonban csak  $20 \text{ mg}$  kezdését. Ha a non-HDL csökkenése  $40\%$  alatt marad (vagy az LDL-C > $1,8 \text{ mmol/l}$ ), az adag emelését, de  $30 \text{ ml/p/1,73 m}^2$  alatti eGFR esetén nefrológus bevonását javasolja a döntésbe.

## 8. AJÁNLÁS

Ha a fenti dózisokkal az LDL-C-célértékek nem érhetőek el, a statinok

adagja duplázzható, azonban figyelembe veendő, hogy ez csak kb. 5-6%-os további LDL-C-csökkenést biztosít. Ha a cél-LDL-C-t a teljes tolerált adagú statin megbízható szedése mellett nem sikerül elérni, a statin 10 mg ezetimibbel való kombinálása javasolt. Az ezetimib hozzáadása a statin duplázásánál nagyobb hatékonyságú, ezért már azzal egy időben is bevezethető, ha a statin emelése várhatóan nem biztosítja a kívánt LDL-C-szintet.

Az ezetimib hozzáadása a statinkezeléshez szignifikánsan csökkentette a CKD-betegek összes halálozását és a major kardiovaszkuláris események gyakoriságát egy 2020-ban megjelent metaanalízis szerint (27). Az ezetimib hozzáadása nemcsak nagyobb hatékonyságot, hanem a kisebb statinadag miatt kevesebb mellékhatást, jobb tolerálhatóságot biztosít, ezáltal javítja a betegek adherenciáját. Szívbetegségeken végzett, véletlen besorolásos vizsgálatban 10 mg rosuvastatin mellé adott 10 mg ezetimib szignifikánsan nagyobb arányban biztosította az LDL-C-cél elérését, és ritkábban kellett mellékhatás miatt abbahagyni a kezelést, mint 20 mg rosuvastatin-monoterápia mellett, ugyanakkor a 3 éves követés során a major kardiovaszkuláris események gyakorisága nem különbözött (28). Nem dializált vesebetegekben a kombinált statin/ezetimib kezelés kifejezetten költséghatékonyak bizonyult (29). A fentiek felvetik a kombinációs kezelés első lépésben való választhatóságát (30). A jelenlegi hazai rendelkezések szerint az ezetimib primer prevencióban 30 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> alatti eGFR esetén, illetve szekunder prevencióban rendelhető támogatással szakorvosi javaslatra.

## 9. AJÁNLÁS

Elégtelen lipidcsökkenés, illetve lipidparaméterek ismételt emelkedése nonadherenciát jelez. A statinintolerancia gyanúja körültekintő mérlegelést, alacsony adagú vagy más statinnal való ismételt megpróbálást igényel, a vélnél jóval ritkább a kezelést akadályozó súlyos myopathia. A statintól való vonakodás, elhagyás esetén a NICE egyéni, személyközpontú megközelítést javasol (3. táblázat). A statinkezelés mellett jelentkező izompanaszok esetén egyéb okok

3. TÁBLÁZAT: A STATININTOLERANCIA SZEMÉLYKÖZPONTÚ MEGKÖZELÍTÉSE (A [19] ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)

<b>KEZELÉS INDÍTÁSAKOR</b>	LEGYÜNK TUDATÁBAN A NOCEBOEFFEKTUSNAK ÉS A STATINTÓL VALÓ VONAKODÁSNAK.
	ERŐSÍTÜK MEG AZ EGÉSZSÉGES ÉLETMÓDBELI SZOKÁSAIN (TESTMOZGÁS, SÚLYCSÖKKENTÉS).
	HALLGASSUK MEG A BETEG EGYÉNI AGGDALMAIT.
	ISMERTESSÜK AZ LDL-C-CÉLOKAT, A CSÖKKENTÉS LEHETŐSÉGEIT ELŐNYEKKEL, HÁTRÁNYAIKKAL.
	ISMERTESSÜK A STATINOK EGYÉB ELŐNYÖS (PLEIOTRÓP) HATÁSAIT.
	VIZSGÁLUK MEG AZ ESETLEGES KOCKÁZATI TÉNYEZŐKET (PL. GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁST).
<b>KÖVETÉS SORÁN</b>	ÁLLAPÍTSUK MEG A BETEGGEL KÖZÖSEN A LEGJOBB LEHETŐSÉGET, A KEZELÉSI TERVET.
	KÉRJÜK, HOGY IZOMTÜNET ESETÉN SORON KÍVÜL JELENTKEZZEN, EKKOR LEGYEN CK-MÉRÉS.
	HÍVJUK VISSZA 2 HÓNAP MÚLVA, MAJD 3-6 HAVONTA, ELLENŐRÍZZÜK A LIPIDEKET, A GOT/CK-T.
	A KONTROLLOK SEGÍTENEK A GYÓGYSZERBIZTONSÁGGAL KAPCSOLATOS AGGÁLYOK KEZELÉSÉBEN ÉS A STATINADHERENCIA BIZTOSÍTÁSÁBAN, HANGSÚLYOZZUK ENNEK FONTOSÁGÁT!

4. TÁBLÁZAT: A STATINNAL KAPCSOLATOS IZOMKÁROSODÁSOK (SRM) (ALFIREVIC A, ET AL. CLIN PHARM THER 2014 ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)

SRM	KLINIKUM	GYAKORISÁG	DEFINIÓ	TEENDŐ
<b>SRM 0</b>	ASZIMPTOMÁS	1,5-26%	CK↑ <4× NORM.	DÓZISCSÖKKENTÉS
<b>SRM 1</b>	TOLERÁLHATÓ IZOMFÁJDALOM	0,3-33%	IZOMTÜNETEK CK↑ NÉLKÜL	STOP 4-6 HÉTIG, RESTART KISEBB/MÁSİK
<b>SRM 2</b>	NEM TOLERÁLHATÓ IZOMFÁJDALOM	0,02-0,2%	IZOMTÜNET, CK↑ <4× NORM., ELHAGYÁSRA TELJES MEGSZÜNÉS	STOP 4-6 HÉTIG, RESTART KISEBB/MÁSİK
<b>SRM 3</b>	MYOPATHIA	5/100 000 BETEGÉV	± IZOMTÜNET, 4× < CK↑ <10× ELHAGYÁSRA TELJES MEGSZÜNÉS	STOP 4-6 HÉTIG, RESTART KISEBB/MÁSİK
<b>SRM 4</b>	SÚLYOS MYOPATHIA	0,11%	IZOMTÜNET, 10× < CK↑ <50×, ELHAGYÁSRA TELJES MEGSZÜNÉS	AZONNAL SBO
<b>SRM 5</b>	RHABDOMYOLYSIS	0,1-8,4 /100 000	IZOMTÜNET, 50× < CK↑, v. 10× < CK↑, + VESEKÁROSÍTÁS	AZONNAL SBO
<b>SRM 6</b>	AUTOIMMUN NEKROTIZÁLÓ MYOSITIS	2/MILLIÓ/ÉV	ÉLHAGYÁS ELLENÉRE CK↑, ANTI-HMGCR+, IZOMBIOPSZIA	SZTEROID/ IMMUNSUPPRESSZIÓ

Rövidítés

**HMGCR**=3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz

mérlegelése, CK vizsgálata javasolt (31). Tolerálható panaszok, a normális 4-szeresét nem meghaladó CK-emelkedés esetén a kezelés kisebb adagban folytatható. Nem javuló panaszok, nem tolerálható fájdalom és/vagy a normális 4-szeresét meghaladó CK esetén a statin kihagyása javasolt. Ha a panaszok megszűnnek, és a CK normalizálódik, 4-6 hét múlva felezett adagban való visszaadása vagy alacsony-közepes hatékonyságú egyéb statin (simvastatin 10-20 mg, fluvastatin 40-80 mg) megpróbálása javasolt. Ha emellett is jelentkezik izompanasz vagy CK-emelkedés, akkor napi 10 mg ezetimib monoterápiában alkalmazható. Súlyos myopathia, a normális 10-szeresét meghala-

dó CK-emelkedés esetén a beteg sürgős beutalása, nefrológiai osztályos felvétele javasolt (4. táblázat).

## 10. AJÁNLÁS

Ha a kombinált statin-ezetimib kezeléssel sem biztosítható a cél-LDL-C, illetve ha ennek ellenére a betegben újabb major kardiovaszkuláris esemény következik be, a beteg lipidszakrendelésre utalása javasolt. Ezekben az esetekben felmerül PCSK9-gátló alkalmazása. A statinkezelés PCSK9-gátlóval való kiegészítése CKD esetében is hatékony, azonban a monoklonális antitestek elérhetőségét az igen magas árak korlátozza (32). Bár CKD-ban még nem történt velük dedikált vizsgálat, az Odyssey-tanulmányok utólagos

elemzése igazolta, hogy az alirocumban 30–59 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> eGFR esetén is hatékony, 46–62%-os LDL-C-csökkentést tudott elérni korábbi major kardiovaszkuláris eseményen átesett betegekben (33). Vesebetegekben az 1 mmol/l-es LDL-C-csökkentés a diabéteszes betegekhez és a perifériás érbetegekhez hasonló mértékben, 30%-kal csökkentette a rákövetkező kardiovaszkuláris események kockázatát, amely jelentősen meghaladta a társbetegségek nélküli betegek esetében megfigyelt 9%-os rizikócsökkentést. A Fourier-tanulmány (amelyben kis számban ugyan, de CKD 4. stádiumú vesebetegek is részt vettek) utánvizsgálata hasonló következtetésre jutott; az evolucumban valamennyi eGFR-stádiumban konstans módon jelentősen csökkentette az LDL-C-t és a kardiovaszkuláris eseményeket, sőt az összes eseményt tekintve az abszolút redukció a súlyosabb CKD esetén numerikusan még nagyobb is volt (34).

## 11. AJÁNLÁS

Jelentősen emelkedett trigliceridszint esetén alkohol, illetve diétás abúzus, rossz glikémiás kontroll merül fel. Extrém, 10 mmol/l feletti érték esetén az akut pancreatitis rizikója megnő, 20 mmol/l feletti értéke esetén a beteg azonnali beutalása javasolt lipidaferezissel rendelkező központba. Panaszmentes betegben a kiváltó ok kezelése, a TG-szint 5-14 nap közötti ellenőrzése, ismételt 4,5 feletti értéke esetén omega-3 zsírsav, illetve fibrát adásának mérlegelése javasolt. A myopathia veszélye miatt a fibrátok 60 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> alatti eGFR esetén felezett adagban (pl. másnaponta) adhatók, 30 ml/p/1,73 m<sup>2</sup> esetén ellenjavalltak, statinnal való együtt adásuk fokozott megfigyelést igényel. A magas trigliceridszint csökkentésének jótény hatását korábban nem sike-

rült minden kétséget kizáróan bizonyítani, azonban a 2019-ben megjelent, 49 megbízható vizsgálatot korrekten feldolgozó metaanalízisben minden egyes 1 mmol/l-es trigliceridszint-csökkentés 16%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést igazolt (35). A REDUCE-IT-vizsgálatban több mint 8000, statinnal kezelt beteg közel 5 éves követése során a napi 4 g ikozapent-etilt is kapókban 34%-kal alacsonyabb volt a kardiovaszkuláris halálozás rizikója a placebót kapókhoz képest (36). Bár ezekben a vizsgálatokban a vesebetegek továbbra is alulreprezentáltak voltak, a SHARP-vizsgálat utóelemzése azt igazolta, hogy az ateroszklerotikus események gyakorisága egyenes, míg a nem ateroszklerotikus kimenetelek fordított összefüggést mutatnak az apoB-vel, a trigliceridszinttel és a triglicerid/HDL-C hányadossal (37). Ezek az adatok azt jelzik, hogy az előrehaladottabb stádiumú vesebetegségben jellemző hypertriglyceridaemia kezelésével is érdemes foglalkozni, mert ezáltal is csökkenteni lehet a betegek excesszív kardiovaszkuláris halálozását.

## 12. AJÁNLÁS

Dializált betegekben a nem ateroszklerotikus kardiovaszkuláris események igen nagy gyakorisága miatt a lipidcsökkentő kezelés eredményei mérsékeltebbek, azonban náluk is indokolt a statinkezelés folytatása, illetve szükség esetén indítása. Esetükben hatásos lipidcsökkentés érhető el sevelamer, illetve omega-3 zsírsav alkalmazásával is. Hemodializált betegekben a high-flux membránok alkalmazása, valamint a Na-heparin mellőzése kedvezően befolyásolhatja a dyslipidaemiát. Döntően hemodializált betegekben végzett 13 tanulmány metaanalízise szerint az omega-3 zsírsav szupplementációja szignifikánsan csökkentette

az összes koleszterint és trigliceridet, kedvezően befolyásolta az oxidatív stressz paramétereit, de az LDL-C-szintre lényeges hatása nem volt (38). Egy, a halálozást vizsgáló metaanalízisben a HD-kezeltekben csökkent kardiovaszkuláris halálozást találtak, de a nem dializáltak halálozását nem befolyásolta az omega-3 szupplementáció (39). A foszfátkötőként hazánkban is kiterjedten használt sevelamer a kalciumalapú foszfátkötőkhöz képest átlagosan 0,5 mmol/l-rel csökkentette az LDL-C szintjét egy nemrég metaanalízisben (40). A high-flux membránok hatásában valószínűleg az LDL oxidatív módosulásában közreműködő reaktív késői glikációs végtermékek, valamint az uraemiában felszaporodó lipázinhibitor fokozott eltávolítása játszik szerepet. A hagyományos Na-heparinnal szemben előnyös lehet az alacsony molekulású heparin alkalmazása, mivel a lipidanyagcserét kevésbé tolja el a dyslipidaemia irányába. Ígéretesnek látszik az erythropoesist stimuláló, per os szerek (hipoxia indukálta propil-hidroxiláz-gátlók) alkalmazása is, statintól és sevelamertől függetlenül kedvezően befolyásolják a lipidszinteket (41).

## 13. AJÁNLÁS

CKD-ban, különösen egyidejű diabetes mellitus esetén nyomtatékkal fel kell hívni a betegek figyelmét a kardiovaszkuláris betegségek igen gyakori és súlyos megjelenésére, az ebben szerepet játszó valamennyi rizikótényező, így a dyslipidaemia folyamatos kezelésének szükségességére, az ellenőrzések fontosságára.



## IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a [metabolizmusonline.hu](http://metabolizmusonline.hu) oldalon.

## IRODALOM

- National Kidney Foundation. KDIGO clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(S1): S1–S266.
- National Kidney Foundation. KDIGO clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(S3): I–IV. S1–91.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073–81.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150.
- Mátyus J. Az idült vesebetegség felismerésének és beosztásának új hazai irányelve. Új szakmai ajánlások a gondozásban – Mit kell tudni a változásról? *Medical Tribune* 2014. 05; 22: 5–6.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(3): 259–305.
- Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014; 19: 663–666.
- Heine GH, Eller K, Stadler JT, et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther* 2020; 207: 107459.