

MÁTYUS JÁNOS DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belklinika, Debrecen

JAVASLAT A HIPERLIPIDÉMIA KEZELÉSÉRE IDÜLT VESEBETEGSÉGBEN

AZ IDÜLT VESEBETEGSÉG GYAKORISÁGA VILÁGSZERTE GYORSAN EMELKEDIK. AZ ELMÚLT ÉVEK VIZSGÁLATAI IGAZOLTÁK, HOGY A BETEGSÉG A DIABETES MELLITUSHOZ HASONLÓ JELENTŐSÉGŰ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐ. IDÜLT VESEBETEGSÉGBEN A DISZLIPIDÉMIA IGEN GYAKORI, EZÉRT VALÓSZÍNŰLEG FONTOS SZEREPET JÁTSZIK EZEN BETEGEK NAGY KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁSÁBAN. MA MÁR A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS KEDVEZŐ HATÁSA AZ ENYHE ÉS MÉRSÉKELT SÚLYOSSÁGÚ VESEBETEGSÉGBEN BIZONYÍTOTT, AZONBAN A DIALIZÁLT BETEGEK STATINKEZELÉSÉVEL SZERZETT TAPASZTALATOK NEM EGYÉRTELMŰEK. A JELEN MUNKÁBAN GYAKORLATI SZEMPONTBÓL HASZNOS KEZELÉSI ALGORITMUST JAVASLUNK, AMELY FIGYELEMBE VESZI A SPECIÁLIS SZEMPONTOKAT, A GYÓGYSZEREK HATÁSOS ÉS BIZTONSÁGOS ALKALMAZHATÓSÁGÁT A VESEBETEGSÉG LEFOLYÁSA SORÁN.

Kulcsszavak: idült vesebetegség, hiperlipidémia, kardiovaszkuláris betegség, ajánlás

THE INCIDENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE CONTINUES TO INCREASE WORLDWIDE. STUDIES SUGGEST THAT KIDNEY DISEASE IS AS POWERFUL A RISK FACTOR AS DIABETES MELLITUS IS. BECAUSE OF THE HIGH PREVALENCE OF LIPID DISORDERS, IT IS LIKELY THAT DYSLIPIDEMIA PLAYS A MAJOR ROLE IN THE HIGH CARDIOVASCULAR RISK OF THESE PATIENTS. EVIDENCE SUPPORTS TREATING DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH MILD OR MODERATE KIDNEY DISEASE, BUT THE RESULTS OF STATIN TRIALS IN DIALYSED PATIENTS WERE INCONCLUSIVE. A PRACTICAL TREATMENT ALGORITHM IS PROPOSED CONSIDERING THE SPECIAL ASPECTS, THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE DRUGS IN THE WHOLE SPECTRUM OF KIDNEY DISEASE.

Keywords: chronic kidney disease, hyperlipidemia, cardiovascular disease, guidelines

A lipidcsökkentő kezelés kardiovaszkuláris (CV) mortalitásra és morbiditásra gyakorolt kedvező hatása a különböző veszélyeztetett betegpopulációban egyértelműen bizonyított (1). Az elmúlt évek epidemiológiai felmérései igazolták, hogy idült vesebetegségben (CKD) a CV megbetegedés és halálozás rizikója a glomerulus filtrációs ráta (GFR) csökkenésével fokozatosan nő, legkifejezettebb végstádiumú veseelégtelenségben (2, 3). CKD esetén az átlagpopulációhoz képest gyakrabban fordul elő a lipidanyagcsere zavara (1. táblázat) (4, 5). Feltételezhető, hogy a lipidcsökkentő kezelés a CKD-ban még előnyösebb a betegek nagyobb veszélyeztetettsége miatt, azonban a korábbi vizsgálatokból legtöbbször kizárták a vesebetegeket. A dializált betegekben nemrégiben lezárult 2 nagy tanulmány nem igazolta a statinkezelés várt kedvező hatását (6, 7), valószínűleg a már kialakult

súlyos érelváltozások, illetve az urémiával kapcsolatos egyéb veszélyeztető tényezők (hiperhidráció, anémia, Ca-P anyagcsere zavar stb.) domináló hatása miatt. A kisebb esetszámú randomizált, kontrollált tanulmányok szerint a nem-végstádiumú veseelégtelenségben alkalmazott lipidcsökkentő kezelés viszont csökkenti a CV-rizikót. Mindezen adatok, illetve a CKD-betegek nagy száma (populáció 11-15%-a) indokolja ezen ajánlás kidol-

gozását, a MANET korábbi, elsősorban dializált betegekre vonatkozó ajánlásának (8) felülvizsgálatát.

CKD-BEN ÉSZLELHETŐ LIPIDELTÉRÉSEK ÉS KÖVETKEZMÉNYEIK

AJÁNLÁS 1

Idült vesebetegségben (CKD) a diszlipidémia az átlagpopulációhoz képest gyakrabban és változatos

1. TÁBLÁZAT: LIPIDRENDELLENESÉGEK GYAKORISÁGA VESEBETEGSÉGBEN

	ÖSSZES KOLESZTERIN >6,2 MMOL/L	LDL-C >3,3 MMOL/L	HDL-C <0,9 MMOL/L	TRIGLICERID >2,3 MMOL/L
ÁTLAGPOPULÁCIÓ	20%	40%	15%	15%
CKD+NEFRÓZIS	90%	85%	50%	60%
CKD 1-4 STD.	30%	10%	35%	40%
CKD-5 HD	20%	30%	50%	45%
CKD-5 PD	25%	45%	20%	50%

formában jelentkezik, a veseelégtelenség és a proteinuria súlyosságától, illetve diabetes mellitus jelenlététől, a vesepótló kezelés formájától függően. A CKD-ben észlelhető lipidzavarok valószínűleg hozzájárulnak a betegek fokozott kardiovaszkuláris (CV) rizikójához, illetve a vesebetegség progressziójához. Az idült vesebetegeket a CKD stádiumától és a lipid-szintektől függetlenül a nagy rizikójú csoportba kell sorolni a CV-megbetegedések szempontjából, ezen betegségek igen nagy gyakorisága miatt.

A kiváltó októl függetlenül, már a CKD korai szakában kóros változások kezdődnek a zsírsanyagcserében. A diszlipidémia leggyakrabban a triglicerid (TG) emelkedésében és a HDL-koleszterin (HDL-C) csökkenésében mutatkozik, amelyek gyakorisága a GFR csökkenésével párhuzamosan nő (4, 5). Ha az alapbetegség jelentős proteinuriával is jár, akkor ezekhez az LDL-koleszterin (LDL-C), az összkoleszterin (TC) és a lipoprotein(a) emelkedése is társul, a proteinuria mértékétől függően (9). Hemodializált betegekben az LDL-C koncentrációja többnyire normális, azonban a minőségi összetétele kedvezőtlenül változik, megnő a nagy aterogenitású, kicsiny, denz-LDL partikulumok mennyisége (10). A lipoproteinek alkotóelemei a fokozott oxidatív és „carbonyl stress” következtében módosulhatnak, ezáltal hosszabb ideig maradnak a keringésben (11). Peritoneális dializáltakban a fokozott fehérjevesztés és dializáló oldat cukortartalma miatt gyakoribb az LDL-C, illetve TG emelkedése (12). Vese-transzplantáltakban az alkalmazott szteroid és immunszuppresszív szerek lipidszinteket emelő, illetve diabetogén hatása miatt súlyosabb a hiperlipidémia (13).

Az általános populációban mára bizonyítottá vált, hogy az emelkedett LDL-C, a csökkent HDL-C, illetve az emelkedett TG-szint is a koronáriabetegség független rizikótényezői, és kedvező befolyásolásuk révén a mortalitás csökkenthető. Enyhe és mérsékelt súlyosságú CKD-ben a lipidcsökkentő kezelés elméletileg még nagyobb előnnyel jár a betegek nagyobb veszélyeztetettsége miatt, azonban ezt eddig nagy prospektív tanulmányokban nem

vizsgálták. Eddig csak hemodializált betegekben végeztek két nagy randomizált kontrollált vizsgálatot, ezekben a statinkezelés nem tudta csökkenteni a CV-események gyakoriságát (6, 7). Dialízisre nem szoruló vesebetegekben elvégzett kisebb tanulmányok metaanalízise alapján a lipidcsökkentő kezelés csökkenti a betegek mortalitását és a CV-események gyakoriságát (14), amely a 4S-vizsgálat alcsoport-analízise alapján is igazolható volt (15). A diszlipidémiának szerepe lehet a veseelégtelenség progressziójában is; a lipidcsökkentés mérsékelt CKD-ben, illetve vesetranszplantáció után elősegítheti a GFR megőrzését, a proteinuria csökkentését (14, 16).

A CV-betegségek igen gyakori előfordulása miatt a National Kidney Foundation (NKF) szakértői csoportja 1998-ban, majd 2002-ben azt javasolta, hogy valamennyi CKD-beteget, az alapbetegségétől és az egyéb hagyományos CV-rizikótényezők jelenlététől függetlenül a legnagyobb rizikójú csoportba sorolják a CV-betegségek szempontjából (17). A 2003-ban megjelent, a CKD-ban történő lipidcsökkentő kezelésére vonatkozó ajánlásában az NKF ezt szintén tényként kezeli (18). A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia szintén a legnagyobb CV-rizikójú csoportba sorolta a vesebetegeket a cukorbeteg mellé (19). Az ajánlásba az idült veseelégtelenség (< 60 ml/p alatti GFR, vagyis csak a CKD 3-5 stádium) került, és ezen a 2009-es állásfoglalás sem változtatott. A CKD diagnózisát 60 ml/p feletti számított GFR (CKD 1-2 stádium) esetén azonban csak akkor mondhatjuk ki, ha azt egyéb vizsgálat (vizelet, vesebiopszia, ultrahang) igazolja. Ezen betegek többségében kóros mértékű fehérjevizelés, proteinuria észlelhető. A proteinuria jelenléte a CV-események gyakoriságát jobban emeli, mint a csökkent GFR (20), ez mind a szívbeteg (21), mind egészségesek (22) követése során igazolható volt. Nefrózis szindrómás betegek nagy CV-veszélyeztetettsége jól ismert tankönyvi adat. A proteinuria a végstádiumú veseelégtelenségnek is nagyobb kockázatát jelenti, mint a csökkent GFR (23). A hazai ajánlásban a proteinuria enyhe, hagyományos tesztsíkkal legtöbbször ki sem mutatható foka, a mikroalbuminuria szerepel

nagy kardiovaszkuláris rizikótényezőként. Definícióból adódóan a mikroalbuminuria jelenléte 60 ml/p feletti GFR esetén 1. vagy 2. stádiumú CKD diagnózisát jelenti, vagyis a jelenlegi magyar ajánlás ténylegesen a nagy rizikójú csoportba sorolja ezeket a betegeket is. A mikroalbuminuria mértéket meghaladó proteinuria nyilván ugyan ide tartozik. Kevés azon idült vesebetegek száma, amely a kezdeti stádiumban nem jár albuminuriával. Ilyen pl. az időnkénti makrohaturiával jelentkező IgA-nefropátia, a policisztás vesebetegség, idült tubulointericiális nefropátia. Ezek azonban potenciálisan veseelégtelenséghez vezetnek, tehát esetükben is indokolt a nagy CV-kockázatú csoportba való sorolás!

A LIPIDANYAGCSERE VIZSGÁLATA CKD-BEN

AJÁNLÁS 2

CKD felismerésekor minden esetben szükséges a lipidanyagcsere vizsgálata is. A vizsgálatot a lipidzavar mértékétől, a betegállapot és a proteinuria változásától függően rendszeresen ismételni kell.

A jelenlegi ajánlások alapján a lipidcsökkentő kezelés akkor indokolt, ha a 10 éven belüli CV-esemény kockázata 20% feletti. Ilyen esetekben a III. Magyar Konszenzus Konferencia ajánlása alapján már tünetmentes esetben is indokolt a lipidcsökkentő kezelés (19). A jelenlegi CV-rizikó előrejelző táblázatok azonban a vesebetegséget nem tartalmazzák a predikciós algoritmusokban, ezért alábecsülik a CV-rizikót CKD-betegekben. Ha elfogadjuk, hogy a vesebetegek (CKD stádiumától függetlenül) a CV-szövődmények szempontjából a nagy rizikójú csoportba tartoznak, indokolt hogy tünetek (ISZB, érmanifesztációk) hiányában is megtörténjen esetükben a lipidanyagcsere vizsgálata. A vizsgálatot legalább évente, a betegállapot és a proteinuria változásától, illetve a diszlipidémia mértékétől függően 3-6 havonta kell ismételni. Szükséges a TC, a HDL-C, az LDL-C és a TG lehetőség szerint éhomi vizsgálata. Jelentős proteinuria esetén, valamint egyes betegekben indokolt lehet a lipoprotein(a) vizsgálata is. A vesefunkció károsodásának megítélésére az MDRD egyenle-

nyező ten alapuló GFR számítása (eGFR) javasolt.

AJÁNLÁS 3

CKD-ben, más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan CV-betegség hiánya esetén 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin (TC), 2,5 mmol/l alatti LDL-koleszterin (LDL-C), 1,7 mmol/l alatti triglicerid (TG), >1,0 (férfi), illetve >1,3 (nő) mmol/l feletti HDL-koleszterin (HDL-C) célértékek elérése szükséges. Már kialakult CV-betegség esetén 3,5 mmol/l alatti TC és 1,8 mmol/l alatti LDL-C elérése kívánatos.

A III. Magyar Konszenzus Konferencia a fenti, első mondatban megfogalmazott értékek elérését tartja szükségesnek, nagy kockázatú egyéneknél. Logikus, hogy ezeket tűzzük ki célul azon CKD betegekben is, akikben még nincs CV-betegség. Amennyiben a GFR normális, és mikroalbuminuria/proteinuria nincs, elfogadható az 5,0 mmol/l alatti TC, illetve a 3,0 mmol/l alatti LDL-C is, amennyiben egyéb kockázati tényező alacsonyabb értéket nem indokol. A jelenlegi ajánlás szerint, ha nagy kockázat (pl. diabetes mellitus) mellett már CV betegség is kialakult, még szigorúbb értékek elérése kívánatos. Indokolt, hogy CKD betegek során is ezt az elvet kövessük (a jelenlegi ajánlásban itt nem szerepel az idült veseelégtelenség).

A LIPIDZAVAROK BEFOLYÁSOLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI CKD-BEN

AJÁNLÁS 4

CKD-ben észlelt diszlipidémia esetén minden esetben vizsgálni kell a proteinuria mértékét, valamint egyéb, a hiperlipidémiához hozzájáruló tényező (pl. diabetes mellitus, gyógyszeresedés) jelenlétét. Ilyen rendellenesség észlelése esetén annak kezelése, így pl. a diabetesz jobb beállítása alapvető.

A vizelettel történő fehérjeürítés vizsgálatára a reggeli első vizelet mikroalbumin/kreatinin vagy összfehérje/kreatinin arányának meghatározása javasolt (24). A szérumban albumin csökkenésével párhuzamosan az onkotikus nyomás csökkenése miatt a májban fokozódik a lipoproteinek termelése, és csökken degradációjuk. Ennek következtében súlyos hipalbuminémia, illetve

ve nefrózis szindróma nélkül is jelentős hiperlipidémia alakulhat ki. Emelkedett TG észlelése esetén az obesitas mellett gondolnunk kell diabetes mellitusra, valamint ki kell zárunk a hipotireózist is. Diabetes mellitusban a szénhidrát-háztartás jobb beállítása egyaránt csökkenti az LDL-C-, TC- és TG-szinteket.

Esetenként bizonyos gyógyszerek gyakorolnak kedvezőtlen hatást a lipidanyagcserére közvetlenül, illetve diabetesz provokálásával. A nefrológiai gyakorlat szempontjából leggyakrabban a glükokortikoidok, a ciklosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus és a nagyadagú tiazid diuretikumok alkalmazásakor kell erre figyelniük. Bizonyos esetekben mérlegelendő az adott szer más gyógyszerrel történő helyettesítése. Pl. vesetranszplantáltakban a szteroid elhagyása, tacrolimus lecserélése javítja a szénhidrát-háztartást. A kalcineuron inhibitorok (CyA, tacrolimus) proliferáció jel gátló szerekkel (sirolimus, everolimus) történő helyettesítése emelheti a lipidszinteket, ez azonban legtöbbször gyógyszeresen könnyen befolyásolható, és végső soron kedvező hatású lehet a nefrotoxicitás és a CV-szövődmények szempontjából is (25).

AJÁNLÁS 5

Proteinuria esetén elsődleges cél az alapterbetegség remissziójának elérése. Ha ez nem lehetséges, a proteinuria lehető legkisebb mértékre való csökkentése kívánatos. Ennek biztosítása céljából ACEI- vagy ARB-kezelés indítása javasolt a hipertónia és CV-betegség jelenlététől és a CKD-stádiumától függetlenül, ha a proteinuria meghaladja a napi 0,5 g-ot (vizelet albumin/kreatinin >30 mg/mmol), illetve protein/kreatinin >45 mg/mmol). A kezelést diabeteszes betegekben már mikroalbuminuria esetén el kell kezdeni.

Az ACEI, illetve ARB kezelés a szisztémás vérnyomásra kifejtett hatásától függetlenül, az efferens arteriola dilatációja révén csökkenti az intraglomeruláris nyomást, ezáltal a proteinuriát. Az ACEI/ARB adagját a maximálisan tolerálható határig emelni kell, mielőtt egy másik antihypertenzív kezelést indítanak. Az eGFR-t és szérumban K-ot az ACEI/ARB-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően és minden dóziszemelés

után 5-7 nappal kell ellenőrizni, a beteg figyelmét fel kell hívni az ellenőrzések fontosságára.

AJÁNLÁS 6

Diszlipidémia kezelésekor CKD-ben is javasolt az általános populációra vonatkozó életmódbeli tanácsok betartása, így a dohányzás elhagyása, a fizikai aktivitás fokozása, az ideális testsúly elérése. A diétás tanácsadásakor figyelembe kell venni a vesebetegekben egyébként alkalmazott komplex diétás szükségleteket. Hemodializált betegekben a high-flux membránok alkalmazása, valamint a Na-heparin mellőzése kedvezően befolyásolhatja a diszlipidémiát.

Mindenkinek ajánlott a dohányzás abbahagyása, az alkoholfogyasztás mérséklése és a fizikai aktivitás fokozása. Elhízás esetén, különösen II. típusú diabetes mellitusban és veseátültetés után, feltétlenül törekedni kell az ideális testsúly elérésére. A megfelelően összeállított vesebeteg diéta közel áll az optimális lipidcsökkentő javaslatokhoz. Ugyanakkor, elsősorban a dialízis stádiumában, gyakori az elégtelen energia-bevitel, és a malnutrició rontja a betegek túlélési esélyeit. Ilyenkor nagyobb, a teljes energiaigény 35-40%-át biztosító zsírbevitel szükséges. A peritoneális dialízissel kezelt dializáló glükózoldatokból plusz energiát nyernek, így esetükben a zsírbevitel az általános populációban javasoltakhoz megfelelő legyen, ne haladja meg az energiaigény 30%-át. A vesebetegek esetében is elsősorban a telített zsírok bevitelét kell korlátoznunk, ezek aránya maximum harmada legyen a teljes zsírbevitelnek. CKD-ben a diétás kezeléssel a betegek jelentős többségében nem tudjuk a kívánt célértékeket elérni (26, 27). A high-flux membránok hatásában valószínűleg az LDL oxidatív módosulásában szerepet játszó reaktív késői glikációs végtermékek, valamint az urémiában felszaporodó lipáz-inhibitor fokozott eltávolítása játszik szerepet. Ezért társuló kardiovaszkuláris betegségben, valamint fiatal, transzplantációra nem alkalmas betegekben törekedni kell ezen membránok alkalmazására (28). A hagyományos Na-heparinnal szemben előnyös lehet az alacsony molekulású heparin alkalmazása, mivel a lipidanyagcserét kevésbé tolja el a diszlipidémia irányába.

LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS CKD-BEN

AJÁNLÁS 7

Lipidcsökkentő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, ha a diétás, illetve egyéb fenti beavatkozásokkal a célértékeket nem sikerül elérni, vagy az nem is várható a lipidzavar súlyossága miatt. Hiperkoleszterin-émiában vagy kombinált hiperlipid-émiában statin, kifejezett hipertriglicerid-émiában, statinterápia hatástalansága esetén fibrát adása javasolt CKD-ben is.

Az általános populációban a statinkezelés során az LDL-C minden egyes 1 mmol/l-rel történő csökkentése 20%-kal csökkenti a nagy CV-események 5 éven belüli előfordulásának esélyét. Ez a kezdeti lipidprofiltól független, de a rizikó csökkenésének abszolút mértéke a kezdeti abszolút rizikótól és az elért LDL-C csökkenés mértékétől függ. A kezelés hatékonysága a CKD 1-4 stádiumában valószínű (14, 15), bár a nagy epidemiológiai vizsgálatokból a súlyos veseelégtelen betegeket kizárták. Elméleti megfontolások alapján a lipidcsökkentő kezelés esetükben is csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát. A dializáltakban lezárult két nagy vizsgálatban (4D, Aurora) azonban ezt nem sikerült igazolni (6, 7). Valószínűleg ebben a veseelégtelenséggel kapcsolatos rizikótényezők (só-folyadék-többlet, anémia, a Ca-P-anyagcsere zavara) ilyenkor már domináló szerepe, illetve a túl késői kezelés (már kialakult súlyos érelmeszesedés) okolható.

A fibrátkezelés enyhe-mérsékelt súlyosságú CKD-ban jelentősen csökkentette a CV-megbetegedések rizikóját egy nagy esetszámú kontrollált vizsgálat utánvizsgálata szerint (29).

AJÁNLÁS 8

A statinok legtöbbször dóziscsökkentés nélkül is biztonságosan alkalmazhatók CKD-ben, de a gyógyszerinterakciókra figyelni kell. A fibrátok már mérsékelt veseelégtelenségben is inkább kerülendők a miopátia veszélye miatt, 30 ml/p eGFR alatt csak a gemfibrozil alkalmazható. Statin és fibrát együttes adása 60 ml/p alatti eGFR esetén ellenjavallt.

2. TÁBLÁZAT: STATINOK ÉS EZETIMIB TELJES ADAGJA VESEELÉGTELENSÉG SÚLYOSSÁGA SZERINT

HATÓANYAG	eGFR 30-60 ML/ PERC/1,73 M ²	eGFR 15-30 ML/ PERC/1,73 M ²	eGFR <15 ML/ PERC/1,73 M ²
SIMVASTATIN	80 MG	40 MG	20 MG
FLUVASTATIN	80 MG	80 MG	80 MG
ATORVASTATIN	80 MG	80 MG	40 MG
LOVASTATIN	40 MG	20 MG	10 MG
ROSUVASTATIN	20 MG	10 MG	10 MG
PRAVASTATIN	40 MG	20 MG	10 MG
EZETIMIB	10 MG	10 MG	10 MG

A statinok elsősorban a májban metabolizálódnak, így mérsékelt veseelégtelenségben dóziscsökkentés nem szükséges. Az atorvastatin, illetve a fluvastatin esetében 30 ml/p alatti GFR esetén sem kell az adagot csökkenteni, végstádiumú veseelégtelenségben azonban már kisebb kezdődózis javasolt (2. táblázat).

Dializáltakban 20 mg atorvastatin, illetve 10 mg rosuvastatin biztonsággal volt alkalmazható (6, 7). A rhabdomyolízis elkerülése céljából fokozottan figyelni kell a gyógyszerinterakciókra. A veszély legkisebb a fluvastatin adása során, a májban történő eltérő metabolizmusa miatt, így inkább ez választandó az elkerülhetetlen kombinációk (pl. egyidejű ciklosporin, amidaron, fibrát alkalmazás) esetén (31, 32).

A fibrátok veseelégtelenségben kumulálódnak, így önmagukban is miopátiát, rhabdomyolízist okozhatnak, főleg a retard készítmények (31). Már 60 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR esetén felezni kell adagjukat (a retard készítmények csak másnaponta alkalmazhatók), 30 ml/p alatti eGFR esetén már csak a gemfibrozil adása megengedett, biztonságosabb azonban ennek dóziséját is csökkenteni. (3. táblázat). Statin és fibrát kombinált adása már mérsékelt veseelégtelenségben is ellenjavallt a rhabdomyolízis jelentősen nagyobb kockázata miatt.

3. TÁBLÁZAT: FIBRÁTOK ADAGOLÁSA VESEELÉGTELENSÉGBEN

HATÓANYAG	eGFR 30-60 ML/ PERC/1,73 M ² ADAG (TELJES%-A)	eGFR 15-30 ML/ PERC/1,73 M ² ADAG (TELJES%-A)	eGFR <15 ML/ PERC/1,73 M ² ADAG (TELJES%-A)
GEMFIBROZIL	100%	50-100%	50%
FENOFIBRÁT	50%	25%	NEM ADHATÓ
BEZAFIBRÁT	50%	NEM ADHATÓ	NEM ADHATÓ
CIPROFIBRÁT	50%	NEM ADHATÓ	NEM ADHATÓ

AJÁNLÁS 9

Amennyiben a cél LDL-C elérése teljes adagú statinnal nem biztosítható, ezetimibbel való kombinálásuk mérlegelendő. Dializált betegekben hatásos lipidcsökkentés érhető el sevalamer, illetve omega-3 zsírsav alkalmazásával is.

Amennyiben a cél LDL-C elérése teljes adagú statinnal nem biztosítható, vagy a statin adagjának emelése mellékhatások miatt nem lehetséges, ezetimibbel való kiegészítés javasolt. Bár az ezetimib hatása a HDL-C-re és a TG-re elhanyagolható, a statinterápiához való hozzájárulása a non-HDL-C-t tovább csökkenti, amely a kevert hiperlipid-émiák kezelésében másodlagos cél. Az ezetimib teljes adagban alkalmazható – még végstádiumú veseelégtelenségben is – a statinnal való kombinációja biztonságos (33). Dializáltakban a hiperfoszfatémia kezelésében alkalmazott sevalamer kb. 25%-kal csökkenti az LDL-C-t (34). Hemodializált betegekben az omega-3 zsírsavat tartalmazó készítmények alkalmazása javítja a lipidprofil és a betegek tápláltságát. Veseelégtelenségben nem szükséges dóziscsökkentés, statinokkal kombinálható (34).

AJÁNLÁS 10

CKD-ben, különösen egyidejű diabetes mellitus esetén nyomatékkel fel kell

hívni a betegek figyelmét a CV-betegségek igen gyakori és súlyos megjelenésére, az ebben szerepet játszó valamennyi rizikótényező (így a diszlipidémia) korai és erőteljes kezelésének szükségességére, az ellenőrzések fontosságára.

A kezelés hatásosságának lemérése céljából a terápia kezdete, illetve a gyógyszerek adagjának módosítása után 4-8 hét múlva javasolt a lipidek

vizsgálata. Az esetleges miopátia, illetve hepatopátia kizárása céljából a májenzimek, valamint a CK és LDH követése javasolt. Izomgyengeség, izomfájdalom esetén a kezelés azonnali abbahagyása, és a beteg sürgős nefrológia kontrollja szükséges. Amennyiben a kontrollvizsgálatok során a lipidszintek továbbra sem érik el a kívánt értéket, felmerül a beteg együttműködésének (diéta, gyógyszer-

szedés) ellenőrzése, egyéb ok ismételt keresése, illetve a lipidcsökkentők adagjának emelése. Az adagemelés során nagy körültekintés szükséges, figyelembe kell venni a megadott maximális dózisokat, kísérő gyógyszerket.

Ha a fentiek ellenére sem érik el a zsírsanyagcsere paraméterei a kívánt értéket, a beteg speciális lipid szakrendelésre való irányítása javasolt.

IRODALOM

1. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313–321.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (S3): S112–119.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
4. Appel GB. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169–183.
5. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S142–S156.
6. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
7. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
8. Mátyus J, Balla J, Paragh Gy. A hyperlipidaemia terápiaja krónikus veseelégtelenségben. *Nephrológiai útmutató 2003.* (Szerk. Tóri S, Mátyus J, Wittmann I, Kiss I) *Meditation* 2003; 135–140.
9. Appel GB, Blum CB, Chien S, et al. The hyperlipidaemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity. *N Engl J Med* 1985; 312: 1544–1548.
10. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 852–862.
11. Bucala R, Makita Z, Vega G. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end product contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9441–9445.
12. Thomas ME, Moorhead JF. Lipids in CAPD: a review. *Contrib Nephrol* 1990; 85: 92–99.
13. Mathis AS, Davé N, Knipp GT, et al. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 565–585.
14. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DV, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *British Med J* 2008; 336: 645–651.
15. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, et al. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 373–382.
16. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–269.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (S1): S1–S266.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (S3): S1–S91.
19. Pados Gy, Farsang Cs, Kiss I, et al. Újdonságok a III. Magyar Kardiavaszkuláris Konszenzus Konferencián. *Hipertónia Nephrológia* 2007; 11: 289–296.
20. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomized trial. *Br Med J* 2006; 332: 1426–1431.
21. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, et al. Cross classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Int Med* 2007; 167: 1386–1392.
22. de Jong PE, Gansevoort RT. Fact or fiction of the epidemic of chronic kidney disease – let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1092–1095.
23. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, et al. Association of a single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate and hematocrit with 25-year incidence of end stage renal disease in the multiple risk factor interventional trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444–1452.
24. Magyar Nephrológiai Társaság: Az albuminuria, proteinuria, haematuria szűrése és vizsgálata a háziorvosi és belgyógyászati mindennapi gyakorlatban. www.nephrológiai.hu
25. Andrés V, Castro C, Campistol JM. Potencial role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (S3): 14–17.
26. Saltissi D, Morgan C, Knight B, et al. Effect of lipid-lowering dietary recommendations on the nutritional intake and lipid profiles of chronic peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1209–1215.
27. Levin A, Duncan L, Djurdjev O, et al. A randomized placebo-controlled double-blind trial of lipid-lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin Nephrol* 2000; 53: 140–146.
28. Blankstijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, et al. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703–1708.
29. Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123–1130.
30. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patient with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipients patients. *Int J Cardiol* 2005; 101: 9–17.
31. Mátyus J, Király T, Kárpáti I, et al. Fibrát okozta súlyos rhabdomyolysis idült veseelégtelen betegekben. *Magyar Belorv Arch* 2001; 54: 31–34.
32. Landray M, Baigent Kasiske B, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: A report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 (S7): 13–53.
33. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al. The second United Kingdom Heart and renal protection (UK-HARP-II) study: A randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 385–395.
34. Ferramosca E, Burke S, Chasen-Taer S, et al. Potencial antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149: 820–825.
35. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 35C–43C.