

MÁTYUS JÁNOS DR., BALLA JÓZSEF DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Nephrologiai Tanszék, Debrecen

A FEHÉRJEVIZELÉS ÉS A GFR VIZSGÁLATA NÉLKÜL NEM KORREKT A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ BECSLÉSE

AZ IDÜLT VESEBETEGSÉG (CKD: CHRONIC KIDNEY DISEASE), AMELY NAPJAINKBAN A POPULÁCIÓ 10-14%-ÁT ÉRINTI, DRÁMAI MÓDON FOKOZZA A KARDIOVASZKULÁRIS (KV) MEGBETEGEDÉSEK GYAKORISÁGÁT. EZEK KÖVETKEZTÉBEN A BETEGEK TÖBBSÉGE MEGHAL, MÉG MIELŐTT VESEPÓTLÓ KEZELÉSRE SZÜKSÉG LENNE. A JELENLEGI KV RIZIKÓT BECSLÓ PONTTÁBLÁZATOK ALAPJÁN ELŐREJELZETT KOCKÁZAT VESEBETEGEK ESETÉBEN JÓVAL ALACSONYABB A VALÓSÁGBAN MEGFIGYELTNÉL, EZÉRT SZÜKSÉGES LENNE A VESEBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS RIZIKÓTÉNYEZŐK BEVONÁSA A KV KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉSÉBE. A CKD 2012-BEN ELFOGADOTT BEOSZTÁSA A GFR ALAPJÁN 6, A FEHÉRJEVIZELÉS ALAPJÁN 3 STÁDIUMOT KÜLÖNBÖZTET MEG. A KOMBINÁLT GFR-FEHÉRJEVIZELÉS TÁBLÁZAT A CKD SÚLYOSSÁGÁN, PROGNOZISÁN TÚL A KV KOCKÁZAT MÉRTÉKÉT IS NAGYON JÓL JELZI. INDOKOLT LENNE, HOGY EZEN TÁBLÁZATBAN MEGADOTTAK SZERINT TÖRTÉNYJEN A RIZIKÓBESOROLÁS, AHOGY AZT MÁR AZ ELŐZŐ KONSZENZUSOKON IS JAVASOLTUK. HA A KLASSZIKUS RIZIKÓTÉNYEZŐK (HIPERTÓNIA, DIABETES MELLITUS) KÖVETKEZTÉBEN CKD IS KIALAKUL, MEGJELENNEK AZ ÚN. NEM TRADICIONÁLIS ÉS A SPECIÁLIS RIZIKÓTÉNYEZŐK (PL. A SÓ- ÉS FOLYADÉKTÖBBLET, AZ ANÉMIA, A FOSZFÁTÖBBLET, A D-VITAMIN-HIÁNY). ENNEK KÖVETKEZTÉBEN AZ ÉRELMESZESÉDÉS FELGYORSUL, A KLASSZIKUS ATEROZSKLEROTIKUS KÓRKÉPEK RIZIKÓJA MEGSOKSZORÓZÓDIK, ÉS EGYRE GYAKRABBAN JELENTKEZNEK A NEM ATEROZSKLEROTIKUS KV KÓRKÉPEK (ÉRFALI ÉS SZÍVBILLENTYŰ-MESZESÉDÉS, BALKAMRA-HIPERTRÓFIA, SZÍVELÉGTELENSÉG, PITVARFIBRILLÁCIÓ, HIRTELEN SZÍVHALÁL). A CKD FELISMERÉSE, EZÁLTAL A PROGRESSZIÓJÁNAK CSÖKKENTÉSÉT ÉS A SPECIÁLIS RIZIKÓTÉNYEZŐK KEZELÉSÉT CÉLZÓ INTÉZKEDÉSEK MEGTÉTELE JELENTŐSEN CSÖKKENTHETI A KV ESEMÉNYEK GYAKORISÁGÁT ÉS SÚLYOSSÁGÁT IS. UGYANCSAK TOVÁBBRA IS JAVASOLJUK FOKOZOTT KOCKÁZATÚAKBAN A D-VITAMIN PÓTLÁSÁT, ACEI/ARB KEZELÉS INDÍTÁSAKOR A CSÖKKENT GFR FOKOZOTT ELLENŐRZÉSÉT, VALAMINT EGÉSZSÉGES FELNŐTTEKBN IS A TÚLZÓ FOSZFÁTBEVITEL (GYORS-, FÉLKÉSZ ÉTELEK, EXTRÉM FEHÉRJEFOGYASZTÁS) KERÜLÉSÉT, AMELY A FOSZFÁTÜRÍTŐ FGF23 AKTIVITÁSA MIATT D-VITAMIN-HIÁNYHOZ, FOKOZOTT RAAS-AKTIVITÁSHOZ, BALKAMRA-HIPERTRÓFIÁHOZ VEZETHET.

KULCSSZAVAK: IDÜLT VESEBETEGSÉG, GLOMERULUS FILTRÁCIÓS RÁTA, FEHÉRJEVIZELÉS, FOSZFÁT, D-VITAMIN, RIZIKÓBECSLÉS

THE CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IS INCORRECT WITHOUT eGFR AND PROTEINURIA. CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD), WHICH AFFECTS 10-14% OF THE POPULATION WORLDWIDE, IS ASSOCIATED WITH A DRAMATICALLY INCREASED RATE OF CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD). MOST PATIENT DIE FROM CVD BEFORE RENAL REPLACEMENT THERAPY IS NEEDED. BASED ON CURRENT SCORECARDS ESTIMATING CARDIOVASCULAR RISK, THE PREDICTED RISK FOR CKD PATIENTS IS MUCH LOWER THAN THAT OBSERVED IN REAL WORLD, SO IT WOULD BE NECESSARY TO INCLUDE RENAL-RELATED RISK FACTORS IN THE RISK ASSESSMENT. THE CLASSIFICATION OF CKD MODIFIED IN 2012 DISTINGUISHED 6 STAGES FOR GFR AND 3 STAGES FOR PROTEINURIA. THE COMBINED GFR-ALBUMINURIA TABLE EXACTLY PREDICTS NOT ONLY THE RISK FOR RENAL PROGRESSION, BUT THE CARDIOVASCULAR RISK ALSO. IT WOULD BE NECESSARY TO CARRY OUT THE RISK CLASSIFICATION AS GIVEN IN THIS TABLE, AS WE ALREADY SUGGESTED IN PREVIOUS CONSENSUS. IF THE CLASSICAL RISK FACTORS CAUSE KIDNEY DAMAGE TOO, THE NON-TRADITIONAL AND LATER RENAL SPECIFIC RISK FACTORS (E.G. SODIUM-, WATER-, PHOSPHATE EXCESS, ANAEMIA, VITAMIN-D DEFICIENCY) ARE ALSO OCCURRED. THEREFORE, ATHEROSCLEROSIS ACCELERATES, THE RISK OF CLASSICAL ATHEROSCLEROTIC DISEASE MULTIPLIES AND NON-ATHEROSCLEROTIC CV DISEASES (VASCULAR MEDIA AND VALVULAR CALCIFICATION, LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY, HEART FAILURE, ATRIAL FIBRILLATION, SUDDEN CARDIAC DEATHS) DEVELOP. THE RECOGNITION OF RENAL DISEASE, THEREBY THE INTRODUCTION OF MEASUREMENTS TO PREVENT THE PROGRESSION AND TO TREAT THE SPECIFIC RISK FACTORS COULD REDUCE THE INCIDENCE AND SEVERITY OF CVD ALSO. IN HIGH-RISK PATIENTS WE ALSO RE-RECOMMEND VITAMIN D SUPPLEMENTATION AND INCREASED CONTROL OF DECREASED GFR AT THE START OF ACEI/ARB THERAPY, AND AVOIDANCE OF EXCESSIVE PHOSPHATE INTAKE (SEMI-PREPARED CONVENIENCE AND FAST FOOD, EXTREME PROTEIN INTAKE) IN HEALTHY ADULTS, BECAUSE THE INCREASED LEVEL OF PHOSPHATE-DEPLETING FGF23 CAN LEAD TO VITAMIN-D DEFICIENCY, INCREASED RAAS ACTIVITY AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY.

KEYWORDS: CHRONIC KIDNEY DISEASE, GLOMERULAR FILTRATION RATE, PROTEINURIA, PHOSPHATE, VITAMIN-D, RISK ASSESSMENT

BEVEZETÉS

Idült vesebetegség (chronic kidney disease, CKD) alatt a vese mindazon strukturális vagy funkcionális eltéréseit értjük, amelyek tartósan fennállnak, és kihatásuk van az egyén egészségre. Ha a glomerulus filtrációs ráta (GFR) <60 ml/perc/ $1,73$ m² három hónapon túl, akkor egyéb tünet hiányában is felállítható a CKD diagnózisa. Enyhén csökkent vagy normális GFR-érték esetén vizeletvizsgálattal, szövettani vagy képalkotó vizsgálattal észlelt vese-rendellenesség esetén állapíthatunk meg CKD-t, ilyen esetekben leggyakrabban ezt a fehérjevizelés jelzi (1). A CKD felismerését egyszerű, olcsó laboratóriumi vizsgálatok biztosítják. Hazánkban 2006-ban, Európában elsők között vezettük be, hogy szérumkreatinin-vizsgálat kérésekor a laboratóriumok automatikusan megadják a számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) értékét. Többségük a vizeletalbumin vagy -protein kérésekor automatikusan megméri a minta kreatininkoncentrációját is, és megadja az albumin/kreatinin hányados (uACR) vagy protein/kreatinin hányados (uPCR) értékét. A random vizeletminta ACR- vagy PCR-vizsgálata kiküszöböli a vizelet eltérő koncentrátsága miatti hibát, szükségelenné teszi a 24 órás körülményes

vizeletgyűjtést (2). Átlagos súlyú felnőtt izomzata naponta 10 mmol kreatinint termel, így a kapott értékeket 10-zel szorozva jól becsülhetjük a napi fehérjeürítést. Sajnos mindennapi tapasztalat, hogy a vizeletminta laboratóriumi beküldése elmarad, sőt néha még a vizelet tesztsíkkal történő vizsgálata sem történik meg. A tesztsíkkal történő vizsgálatot a pontatlansága (a kis mennyiségű fehérjét nem jelzi, a koncentrált vizelet álpozitív, a híg álnegatív eredmény ad) miatt a CKD szűrésére alkalmatlan módszerek tartjuk.

A RIZIKÓSZÁMÍTÁS TÉNYEZŐI

A 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 (1). Az első beosztás alapjául csupán a GFR szolgált, a későbbi vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a GFR romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a kórkép prognózisát. Több mint 1,4 millió beteg adatainak elemzése azt mutatta, hogy a hagyományos

KV rizikótényezőkre és albuminuriára történt illesztést követően a normális GFR-hez képest a 30–59 ml/p/ $1,73$ m²-es eGFR a duplájára, a 15–29 ml/p/ $1,73$ m²-es GFR a háromszorosára emeli a KV halálozás esélyét. Ugyanígy a normális albuminuriához képest már a mérsékelt albuminuria (30–300 mg/mmol) esetén is megduplázódik a KV halálozás a hagyományos tényezőkre és az eGFR-re történt korrekció után is (3). Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a KV megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetek tekintetében, így 2012-ben ez vált általánosan elfogadottá a CKD beosztására (4). Ennek alapján a GFR szerint 6, az albuminuria alapján 3 stádiumot különböztettek meg. A hazai ajánlásban (5) a jelentős proteinuria-csoporton belül szükségesnek tartottuk elkülöníteni a különösen fokozott kockázatot jelentő, nephroticus mértékű proteinuriát ($>3,5$ g/nap, uPCR >350 mg/mmol), amelyet a nemzetközi ajánlásból a betegek kis hányada és egyszerűsítés miatt hagytak ki (1. táblázat). Bár az iránymutató klinikai ajánlások – így a legutóbbi 2019-es ESC/EAS is – feltüntetik a CKD-t a KV rizikóértékelés módosító tényezői között, formálisan továbbra sem vonják bele

1. TÁBLÁZAT: IDÜLT VESEBETEGSÉG BEOSZTÁSA, PROGNÓZISA A GFR ÉS A FEHÉRJEVIZELÉS ALAPJÁN (PROGRESSZÓ, ÁLTALÁNOS ÉS KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS KOCKÁZATA) ÉS GYAKORISÁGA

		PROTEINURIA/ALBUMINURIA STÁDIUM (MÓDZER, 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: NEPHROTICUS TPCR ≥350
GFR-STÁDIUM (ML/MIN/ $1,73$ M ²)-	G1: NORMÁLIS GFR >90	ALACSONY	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY
	G2: ENYHÉN CSÖKKENT GFR 60–89	ALACSONY	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY
	G3A: MÉRSÉKELTEN CSÖKKENT GFR 45–59	MÉRSÉKELT	NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
	G3B: KÖZÉPSÚLYOSAN CSÖKKENT GFR 30–44	NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
	G4: SÚLYOSAN CSÖKKENT GFR 15–29	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY
	G5: VÉGSTÁDIUMÚ VESEELÉGTELENSÉG GFR <15	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY	IGEN NAGY

A megadott gyakorisági adatok az USA felnőtt populációjának vizsgálatából (NHANES 1991–2006, n=18 026) származnak, a P3 gyakoriság magába foglalja a P3n betegeket is. A zöld szín alacsony, a sárga mérsékelt, a narancs nagy, a piros igen nagy kockázatot jelent. A kardiovaszkuláris halálra vonatkozó korrigált kockázati arányok sorrendben: 1–1,5; 1,51–2,3; 2,31–3,7; $>3,7$

sem a GFR-t, sem a proteinuriát a rizikószámításába (6). Vesebetegekben azonban a jelenlegi rizikóbecslő táblázatok alapján előrejelzett kockázat jóval a megfigyelt kockázat alatt van! Jól szemlélteti ezt a hiányosságot az a 83 vizsgálatot, több mint 2,25 millió beteg adatát elemző metaanalízis, amelyben a klasszikus tényezők által megállapított stroke-rizikók jelentős különbséget mutattak az eGFR és a fehérjevizelés szerint (7). Pl. a 70 év feletti, diabéteszes, dohányos nő 120 Hgmm-es tensióra, 200 mg/dl-es összkoleszterinre, 60 mg/dl-es HDL-koleszterinre korrigált stroke rizikója 6-szor magasabb, ha a GFR 30 ml/p/1,73 m² alatti, és jelentős proteinúriája van, mintha 90 ml/p/1,73 m² feletti GFR-je lenne proteinuria nélkül. A közeljövő sürgető feladata a vesebetegséggel kapcsolatos faktorok bevonása a KV rizikót értékelő hagyományos tényezők közé. Erre már történtek kezdeményezések, pl. a pitvarfibrilláció esetén szükséges antikoagulálás elbírálásánál. A jelenleg legtöbbet használt CHADS₂ score pontosítható, ha a 60 ml/p/1,73 m² alatti GFR-t figyelembe veszik: R₂CHADS₂ (8). Az ATRIA-vizsgálatban alkalmazott új pontrendszerbe pedig a GFR mellett a proteinuriát is bevonták, így ez a pontozás jobban el tudja különíteni a kis, illetve nagy rizikójú pitvarfibrillációs csoportot, mint a korábbi CHADS₂ vagy CHA₂DS₂-VASc score (9).

KARDIOVASZKULÁRIS MEBETEGEDÉSEK CKD-BEN

A GFR számításának és a fehérjevizelés megbízható mérésének bevezetésével mára világossá vált, hogy a CKD a felnőtt populáció 10-14%-át érinti világszerte (10). Ez hazánkban közel egymillió beteget jelent. A betegek többsége panaszmentes, sőt nem is tud a betegségéről, mert az klinikai tüneteket csak az előrehaladott stádiumokban okoz. Ugyanakkor már kezdeti stádiumokban is jelentősen nő a KV betegségek kockázata, és a betegek jelentőse része meghal, mielőtt még a végstádiumú veseelégtelenség kialakulna. A dialízisprogramba kerülő, átlagosan 65 éves betegek alig több mint 20%-a éli meg az 5 évet, amely rosszabb, mint a legtöbb

daganatos betegségben ma várható túlélési arány. A halálozásért döntően a KV betegségek felelősek, az ilyen okú halálozás az átlagpopulációhoz képest idős dializáltakban közel 10-szer, középkorúakban 100-szor, fiatalokban 1000-szer gyakoribb. A fokozott rizikó már a vesebetegség korai stádiumaiban megfigyelhető, de annál nagyobb, minél kisebb a GFR, és minél nagyobb a fehérjevizelés (11). A korai stádiumokban ennek oka elsősorban a hagyományos rizikótényezők gyakori és kombinált jelenléte, ezek felelősek legtöbbször a CKD-ért is (a dialízisbe vettek alapbetegsége a diabetes nephropathia kb. 35%-ban, hipertenzív vesebetegség kb. 25%-ban). Ha azonban kialakul a vesekárosodás, a rizikó megsokszorozódik az ún. nem tradicionális tényezők (endothel-diszfunkció, fokozott szimpatikus aktivitás, oxidatív stressz, szubklinikus gyulladás) társulása, később pedig a speciális, vesebetegséggel kapcsolatos szövődmények (Ca-P anyagcsere-zavar, anémia, só- és folyadéktöbblet) jelentkezése miatt. Veseótló kezelésben részesülőknél számolni kell a dialízissel, a vesetranszplantáció utáni immunszuppresszív kezeléssel kapcsolatos rizikótényezőkkel is (2. táblázat). Vesebetegekben jelentkező szív- és érbetegségekben a hagyományos intima-sclerosis mellett az érlemezese-

dés egy speciális formája figyelhető meg, a media rétegében jelentkező calcificatio. A vaszkuláris calcificatio az egész érrendszert érinti, a kis arterioláktól (calcifilaxis) a nagy artériáig (stiffness), billentyűkig (vitiumok) különféle súlyos következményekkel járhat.

A TÚLZOTT FOSZFÁTBEVITEL HATÁSA

A folyamatért felelős CKD-hoz társuló ásványi- és csontanyagcsere-zavar (mineral and bone disorder, CKD-MBD, a korábbi renalis osteodystrophia helyett használt elnevezés) legkorábbi megnyilvánulása a csontsejtek által termelt foszfátürítő hormon, a fibroblast növekedési faktor 23 (FGF23) szintjének megemelkedése, amely már 75 ml/p/1,73 m² alatti GFR-nél elkezdődik. Az FGF23 hatására a foszfát vizelettel történő kiválasztása megnő, ez biztosítja a szérumban foszfát-szint-állandóságát egészen a végstádiumú veseelégtelenségig. Változatlan foszfátbevitel mellett a csökkenő GFR az FGF23 egyre magasabb szintjéhez és a mellékpajzsmirigy túlműködéséhez, megnagyobbodásához vezet. Az FGF23 a foszfátürítés fokozásán túl azonban az aktív D-vitamin szintjét csökkenti az 1 α -hidroxiláz gátlása, illetve a D-vitamin lebontását

2. TÁBLÁZAT: KARDIOVASZKULÁRIS MEBETEGEDÉSEKÉRT FELELŐS TÉNYEZŐK ÉS KÖVETKEZMÉNYEK CKD-BEN

	RIZIKÓTÉNYEZŐK	JELLEMZŐ KV KÖVETKEZMÉNYEK
KLASSZIKUS RIZIKÓ-TÉNYEZŐK (SOKSZOR A CKD HÁTTÉRÉBEN IS ÁLLÓK)	HIPERTÓNIA DIABETES MELLITUS DOHÁNYZÁS HYPERLIPIDAEMIA	BALKAMRA-HIPERTRÓFIA (BKH) ATEROSZKLERÓZIS ISZB, STROKE, PERIF. ÉRBETEGSÉG RENOVASZKULÁRIS HIPERTÓNIA
NEM TRADICIONÁLIS RIZIKÓTÉNYEZŐK (CKD-T GYAKRAN JELLEMZŐK)	ENDOTHEL-DISZFUNKCIÓ SZUBKLINIKUS GYULLADÁS FOK. OXIDATÍV STRESSZ FOK. SZIMPATIKUS AKTIVITÁS	ATEROSZKLERÓZIS; ISZB BKH ÉS FIBRÓZIS
SPECIÁLIS, A VESÉBETEGSÉGGEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK	SÓ- ÉS FOLYADÉKTÖBBLET ANÉMIA CA-P ANYAGCSEREZAVAR D-VITAMIN-HIÁNY MAGAS FGF23 ACIDOSIS, HYPERKALAEMIA	HIPERTÓNIA, BKH, SZÍVELÉGTLEN- SÉG BKH, SZÍVELÉGTLEN- SÉG VASZKULÁRIS CALCIFICATIO (MEDIA) STIFFNESS, BILLYENTŰCALCIFICATIO HIPERTÓNIA, BKH BKH ÉS FIBRÓZIS RITMUSZAVAR, HIRTELEN HALÁL
A VESÉBETEGSÉG KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK	ARTERIOVENOSUS FISTULA DIALÍZIS K-VIT. ANTAGONISTÁK SZTEROID/CALCINEURIN INHIB.	SZÍVELÉGTLEN- SÉG HIPOTÓNIA, RITMUSZAVAR CALCIFILAXIS, STIFFNESS HIPERTÓNIA, VASCULOPATHIA

végző 24-hidroxiáz serkentése révén. Részben ezáltal, részben ettől függetlenül közvetlenül is aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, az érfali Klotho (FGF23 koreceptor) expressziója csökken, gyulladás és balkamra-hipertrofia jelentkezik (12). Egyre több bizonyíték van arra, hogy a tartósan nagy foszfátbevitel normális vesefunkció mellett is beindítja a fenti mechanizmust (13, 14). A foszfátbevitel fő forrását napjainkban már nem a fehérjéhez kötött, emésztést igénylő, lassan és csak részben felszívódó foszfát, hanem az élelmiszeripar által adalék formájában alkalmazott szervetlen és gyorsan felszívódó foszfátok jelentik. Az adalékok formájában bevitt foszfát mennyisége az elmúlt 20 évben becslések szerint a duplájára, 1000 mg-ra emelkedett az amerikai lakosságban, elsősorban a nagy mennyiségű feldolgozott élelmiszer, gyorsétel és üdítő fogyasztása miatt (15). Az OTÁP 2014 alapján hazánkban férfiaknál 1300 mg, nőknél 1000 mg feletti a napi foszfátbevitel, amely közel a duplája a szükséges 700 mg-nak (16). A fentiek miatt a már a 2017-es hazai konszenzuson javasoltuk (17), hogy az egészséges felnőtteknek szóló táplálkozási irányelvekben szerepeltessük a túlzó foszfátbevitel (extrém fehérjefogyasztás, foszfátadalékokat tartalmazó félkész és gyorsételek) kerülésének ajánlását, ezt a javaslatunkat ismét megerősítjük.

A CKD-HEZ TÁRSULÓ ZAVAROK

CKD-ben a balkamra-hipertrofiához és a fibrosishoz a gyakran rezisztens hipertónianyomás, illetve anémia (és később arteriovenosus fistula) okozta volumenterhelés is hozzájárul. A koronáriabetegség, illetve a balkamra-hipertrofia talaján kialakuló szívelégtelenséget a só- és folyadék-visszatartás súlyosbítja. A kardiális dekompenzáció miatt a vesék oxigénellátása romlik, a vesefunkció-vesztés üteme felgyorsul. Romlik a csontvelő vérellátása is, a májpangás miatt megnő a gyulladáshoz vezető citokinek mennyisége, ezek miatt tovább súlyosbodik az anémia. A cardiorenalis anaemia szereplőinek egymást erősítő köre alakul ki. A strukturális szívbetegségek talaján gyakran jelentkeznek

ritmuszavarok. Ha a pitvarfibrilláció súlyosan csökkent eGFR-nél lép fel, az antikoaguláns-kezelés körültekintő mérlegelése szükséges az egyidejű fokozott vérzésveszély miatt. Gyakori a hirtelen halál is, dializált betegek összhalálzásának 25-30%-a emiatt következik be, leggyakrabban a heti első dialízist megelőző napon, amely a hyperkalaemia, a folyadéktöbblet-trigger szerepét veti fel. A hemodialízis alatt a K-Ca-folyadéktér gyors változásai szintén gyakran provokálnak ritmuszavart. Fentiek miatt kardiológiai indikációval nagyon gyakran alkalmaznak ACEI/ARB kezelést vesebetegekben. A korábbi hazai konszenzusok a kétoldali veseartéria-stenosis, illetve hyperkalaemia kivételével minden CKD-s betegnek javasolták a kezelést. Elsősorban a proteinuria nélküli, idős, hipertóniás, diabéteszes vesebetegekben azonban gyakran tapasztaljuk, hogy az ACEI/ARB adása után a GFR szignifikánsan csökken, akkor is, ha az artéria renalisokon szűkület nem igazolható. Valószínűleg ilyenkor a kisartériák, afferens arteriolák szűkülete áll fenn, emellett az ACEI/ARB hatására az effens arteriola dilatációja következik be, így a glomeruláris nyomás jelentősen tovább csökken. Az amerikai veteránok vizsgálata igazolta, hogy napi 5-10 mg-nál kevesebb albumin-ürítés a 45 ml/p/1,73 m² alatti GFR esetén már nem csökkent, hanem fokozott KV halálzással társult (18). Emiatt már 2017-ben azt javasoltuk, hogy kerüljön ide az a megjegyzés is, hogy csökkent GFR esetén fokozott ellenőrzés mellett történjen az ACEI/ARB adása, ezt a javaslatunkat is fenntartjuk továbbra is.

STATIN ALKALMAZÁSA

CKD-ben a dyslipidaemia az átlagpopulációhoz képest gyakrabban és változatos formában jelentkezik, a GFR romlásától és a proteinuria súlyosságától, valamint a diabetes mellitus jelenlététől, a vesepótló kezelés formájától függően. A lipidzavarok hozzájárulnak a betegek fokozott KV rizikójához, illetve valószínűleg a vesebetegség progressziójához. A vesebetegség csaknem valamennyi stádiumában is igazolható az általános populációban elért eredmény; a

statinkezelés során az LDL-C minden egyes 1 mmol/l-rel történő csökkentése kb. 20%-kal csökkenti a nagy kardiovaszkuláris események 5 éven belüli előfordulásának esélyét. A már dializált betegekben azonban az eredmények szerényebbek, a nem ateroszklerotikus kórképek dominanciája miatt. A nefrológiai irányelvek ennek megfelelően az LDL-C-csökkentő kezelés alkalmazását javasolják csaknem minden betegben, egyedül dializált betegekben nem tartják indokoltnak a kezelés indítását. Ezen ajánlások általában nem jelölnek meg célértéket, és nem javasolnak gyakori ellenőrzést, a „fire and forget” stratégia szerint kezelnek. Hazánkban már 2010-ben kidolgoztunk egy ajánlást a CKD-ben alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan (19). Ebben követést és célértékre történő kezelést fogalmaztuk meg, amelyet a jelenlegi nemzetközi kardiológiai/lipidológiai ajánlások is javasolnak. CKD-ben, más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan KV betegség hiánya esetén 2,5 mmol/l alatti LDL-C, már kialakult KV betegség esetén 1,8 mmol/l alatti LDL-C elérését tartottuk kívánatosnak. Az újabb nemzetközi ajánlásokkal és a jelen konferencián elfogadásra javasolt célértékekkel a birtokunkban indokolt lesz a hazai ajánlás megújítása is.

A legtöbb statin dóziscsökkentés nélkül is biztonságosan alkalmazható CKD-ben, de a gyógyszer-interakciókra figyelni kell. Kivételt jelent a rosuvastatin, amelynek legkisebb, 10 mg-os dózisa is ellenjavallt GFR <30 ml/p/1,73 m² esetén, és 30-60 ml/p/1,73 m² közötti GFR esetén sem adható a teljes adag. Jelentős proteinuria esetén leginkább az atorvastatin választandó, amely a PLANET-vizsgálatban 20%-kal tovább tudta csökkenteni ACE-gátló-kezelés melletti proteinuriát is. Más statinnal kapcsolatban megbízható vizsgálatban azonban eddig még nem sikerült az elméleti szempontból valószínűsített vesevédő (mesangialis lipidakkumulációt csökkentő) hatást igazolni. A fibrátok már mérsékelt veseelégtelenségben is inkább kerülendőek a miopathia veszélye miatt, 30 ml/p/1,73 m² eGFR alatt csak a gemfibrozil alkalmazható, retard fibrát adása ellenjavallt. Ha az LDL-C-cél elérése teljes

adagú statinnal nem biztosítható, ezetimibbel való kombinálásuk mérlegelemző.

MÉG NÉHÁNY VIZSGÁLAT AZ LDL-C-CSÖKKENTÉSÉRŐL

Remélhetőleg vesebeteg esetében is elérhetőek lesznek hazánkban is az újabb támadáspontú LDL-C-csökkentő készítmények. A proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9- (PCSK9-) inhibitorokkal kapcsolatosan CKD-ben még

nem történt vizsgálat. Azonban az ODYSSEY-tanulmányok korábbi utólagos elemzése igazolta, hogy az alirocumab a 30–59 ml/p/1,73 m² eGFR esetén is hatékony, 46–62%-os LDL-C csökkentést tudott elérni korábbi major KV eseményen átesett betegekben (20). Vesebetegekben az 1 mmol/l-es LDL-C-csökkentés a diabéteszes betegekhez és a perifériás ér betegekhez hasonló mértékben, 30%-ban csökkentette a rákövetkező KV események kockázatát, amely jelentősen megha-

lalta 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 evolocumab valamennyi eGFR-stádiumban konstans módon jelentősen csökkentette az LDL-C-t és a KV eseményeket, sőt az összes eseményt tekintve az abszolút redukció a súlyosabb CKD esetén numerikusan még nagyobb is volt.

IRODALOM

- 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.
- V. Oláh A, Mátyus J, Sárkány E et al. Új irányzatok a proteinuria és albuminuria diagnosztikájában. *Orv Hetil* 2010; 151: 864–9.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. 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, V. Oláh A, Nagy J, et al. A felnőttkori idült vesebetegség felismerése és beosztása a számított GFR és a fehérjevizelés vizsgálatával. http://nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/Az_idult_vesebetegseg_felismerese_es_beosztasa.pdf?web_id=
- Mach, F, Baigent, C, Catapano, AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(7): 1162–9.
- Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*. 2015; 8(2): 226–31.
- Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(3): e000250.
- Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(5): e307–19.
- Mátyus J, Nagy J, Kiss I, et al. A kardiovaszkuláris kockázat az idült vesebetegség minden stádiumában fokozott, a vesefunkció romlásától és a fehérjevizelés mértékétől függően. *Metabolizmus* 2012; 10(Suppl.A): A24–A27.
- Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep; 28(9): 2228–36.
- Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC, et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int*. 2013; 83(4): 707–14.
- Chang AR, Lazo M, Appel LJ, et al. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(2): 320–7.
- Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv Nutr*. 2014; 5(1): 104–13.
- Sarkadi Nagy E, Bakacs M, Illés É, et al. Hungarian Diet and Nutritional Status Survey – OTÁP 2014. II. Energy and macronutrient intake of the Hungarian population. *Orv Hetil*. 2017; 158: 587–597.
- Mátyus J, Balla J, Szabó A, et al. A GFR és a fehérjevizelés együttes vizsgálata és a foszforbevitel csökkentése szükséges! *Metabolizmus* 2018; 16(1): 42–46.
- Kovesdy CPI, Lott EH, Lu JL, et al. Outcomes associated with microalbuminuria: effect modification by chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1626–33.
- Mátyus J, Paragh Gy. Javaslat a hyperlipidaemia kezelésére idült vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2010; 14: 121–125.
- Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney International* 2018; 93, 1397–1408.
- Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73, 2961–2970.