

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Sztatinkezelés vesebetegekben: mit, mennyit, mikor?

SCHNEIDER Károly

Észak-pesti Centrumkórház – Honvéd Kórház, III. Belgyógyászat-Nefrológiai Osztály és Dialízisrészleg, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A koleszterinszint-emelkedés és a szív- és érrendszeri kockázatot közti összefüggés jól ismert. A koleszterinszint-csökkenésben igazi áttörést a sztatinok alkalmazása jelentett. Számos vizsgálat igazolta a sztatinok lipidszint-, cardiovascularis kockázatot (CV) csökkentő, valamint érlelmeszesedést lassító, plakkregressziót okozó hatását. Az átlagpopulációhoz hasonlóan, a vesebetegek széles csoportjában is számos vizsgálat igazolja a sztatinok CV kockázatsökkentésben játszott szerepét, amely főleg az enyhe-mérsékelt vesefunkció-beszűkület mutató betegekben a legkifejezettebb, de még a dializált populációban is kimutatható hatékonyságuk. Szintén vizsgálatok igazolják hatékonyságukat a veseprogresszió lassításában és a proteinuria csökkentésében, de szerepük lehet a kontrasztanyag és aminoglikozid, valamint szívsebészeti beavatkozások akut vesekárosító hatásának kivédésében. Mind cardialis, mind egyéb renoprotectiv hatékonyságuk a lipidcsökkentés és pleiotrop hatásuk összehadódásával magyarázható. A vesebetegekben igazolt fokozott szív- és érrendszeri kockázat alapján a nemzetközi és hazai ajánlásokban a krónikus vesebetegséget a nagy, illetve igen nagy kockázatú csoportba sorolták, amelyekben meghatározott alacsony célértékek elérése csak agresszív antilipemiás kezeléssel érhető el. A sztatinok közül így előnyt élveznek az intenzívebb lipidcsökkentést elérő molekulák, nem kellő hatékonyság esetén vagy akár induláskor is már koleszterinfelszívódást gátló ezetimib hozzáadásával.

Kulcsszavak: cardiovascularis kockázat, atherosclerosis, renoprotectio, proteinuriacsökkentés, sztatinkezelés

Statin therapy in kidney patients: what, how much and when?

Schneider K.

Summary – The association between an elevated cholesterol value and the risk of cardiovascular disease is well known. Over decades various classes of drugs were introduced to decrease cholesterol levels, but the real breakthrough came with the use of statins. In the population without renal disease numerous studies have proven statins to be effective in decreasing the level of lipids, in reducing cardiovascular risk, in delaying atherosclerosis and in the regression of plaque. Similarly, in the population with renal disease, many studies have justified the role of statins in reducing CV risk, especially in mild-moderate renal failure, but also in the population of patients requiring dialysis. Studies have also proven their effectiveness in slowing the progression of renal failure and in the reduction of proteinuria. They might also play a protecting role in contrast material-, aminoglycoside-, cardiac-surgery-induced acute kidney injury. Both the cardiac and the renoprotective effectiveness can be explained by summary of their lipid-decreasing and pleiotrop effects. Based on the increased CV risk proven in the population with renal disease, chronic kidney disease is in the high and very-high risk group in national and international guidelines. Reaching the determined lower target values in the high risk and very high risk group is only possible via aggressive antilipemic treatment. Out of statins, molecules capable of intensive decreasing of lipid levels are in favor, in case of ineffectiveness or even from start ezetimib (an agent inhibiting cholesterol uptake) can be added.

Keywords: cardiovascular risk, atherosclerosis, renoprotectio, reduction of proteinuria, statin treatment

Levelező szerző:

Dr. Schneider Károly,
Észak-pesti Centrumkórház
– Honvéd Kórház, III. Belgyógyászat-
Nefrológiai Osztály és Dialízisrészleg;
1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.
E-mail: schka65@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.023>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(4):171-9.

Az atherosclerosisra összefüggő cardiovascularis megbetegedés kockázatát számos tényező fokozza. A hagyományos rizikótényezők közt tartjuk számon a hypertoniát, diabetest, a zsíryanycsere-zavart, az elhízást, dohányzást, szív- és érrendszeri megbetegedés családi halmozódását, de ide tartozik a nem, a fizikai inaktivitás, az időskor, a húgysavanyagszere-zavar, emelkedett fibrinogénszint, homocisztein emelkedett értéke, valamint a postmenopausa is. Minél több kockázati elem van jelen, annál nagyobb a szív- és érrendszeri megbetegedés kialakulásának kockázata, amely a tényezők számának növekedésével nem egyenes arányban, hanem hatványozottan növekszik.

Vesebetegségben a fent felsorolt hagyományos rizikótényezők mellett a vesebetegségükkel vagy a vesepótló kezeléssel összefüggő egyéb kockázati tényezők (anaemia, balkamrahypertrophia, só- és folyadékterhelés, malnutritio, kalciumfoszfor csontanyagcsere-zavar, szekunder hyperparathyreosis, endothelialis diszfunkció, fokozott gyulladásos állapot, fokozott oxidatív stressz) halmozott hozzáadódása következtében az átlagpopulációhoz képest többszörös, akár 10-20-szoros a cardiovascularis (CV) megbetegedés és halálozás kockázata, amely a vesebetegség súlyosbodásával szoros összefüggést mutat (1).

A fentiek következtében a vesepótló kezelésre szoruló vesebetegek mintegy 30-45%-ánál a művesekezelt indításáig már kimutatható valamilyen szív- és érrendszeri esemény, és ezen betegek vezető halál oka szintén valamilyen szív- és érrendszeri megbetegedés, amely az összhálózás 40-50%-áért felelős (2). Mindezek alapján nem véletlen, hogy a krónikus vesebetegség a szív- és érrendszeri megbetegedés egyik kiemelt kockázati tényezője és a CV megbetegedés rizikócsökkentésének egyik fontos eleme a vesebetegség kialakulásának késleltetése, elkerülése vagy a progressziójának lassítása.

Zsíryanycsere-zavar és cardiovascularis kockázat összefüggései

Az átlagpopulációban az emelkedett koleszterinszint és a fokozott szív- és érrendszeri megbetegedés kockázata közti szoros összefüggés a Framingham (3) vizsgálat óta megkérdőjelezhetetlen, amely megfogalmazta a koleszterinszint terápiás csökkentésének igényét. A koleszterin atherogen szerepén túl szintén régóta ismert az emelkedett trigliceridszint és ezzel inverz módon változó HDL érelmeszesedésben játszott szerepe. A múlt század közepétől, a diétás megszorítások után, a zsíryanycsere-zavarok kezelésében egyre újabb hatástani csoportok kerültek bevezetésre, 1955-ben a niacin, 1962-ben epesavkötő gyanták és 1967-ben a fibrátok, de a koleszterinszint csökkentésében az igazi áttörést az endogén koleszterintermelést gátló gyógyszer-csoport, a „sztatinok” 1987-es piacra kerülése jelentette. Ezen készítményekkel végzett primer és szekunder prevenció tanulmányok alátámasztották a koleszterincsökkentés fontosságát a szív- és érrendszeri kockázat mérséklésében. Ezen egyenkénti vizsgálati eredményeket összegezte és erősítette meg *LaRosa* és munkatársai által publikált metaanalízis (4), amelyben bizonyították, hogy minél magasabb a kezelés indításakor a kiindulási koleszterinérték, annál nagyobb a kezelés eredményeként a CV kockázatcsökkentés, és nincs olyan alacsony érték, amely alá csökkentve a

koleszterinszintet, ne eredményezne további cardiovascularis rizikómérséklődést. Ezt szintén megerősíti a 170 000 beteg és 26 vizsgálat adatait feldolgozó CCT vizsgálat (5), amely minden 1 mmol/l LDL-csökkentés eredményeként 22%-os major vascularis esemény relatív rizikócsökkenést igazol. A CV kockázat csökkentésén túl szintén az antilipaemiás kezelés hatékonyságát támasztják alá a morfológiai változásokra irányuló regressziós vizsgálatok; angiográfiával progressziólassítás, az esetek egy részében az érszűkület visszafejlődése ábrázolódott (6), valamint intravascularis ultrahang (IVUS) segítségével az érlumenátmérő, az érfali struktúrák, az atheroma szerkezetének és kiterjedésének vizsgálatával követhetővé vált az antilipaemiás kezelés hatása mind az érátmérőre, mind az atheroma belső szerkezetére és kiterjedésére. 2004-ben *Nissen* és munkatársai által publikált REVERSAL (7) vizsgálat egyértelműen az agresszív antilipaemiás kezelés előnyét (80 mg atorvasztatin vs. 40 mg pravasztatin) igazolja a mérsékelt lipidcsökkentéssel szemben, kimutatva a kiinduláshoz képest legalább 50%-os LDL-csökkentés és az átlagban 2,04 mmol/l értékre csökkentett LDL-érték IVUS-technikával igazolt plakkregressziót okozó hatását, amely eredményeket szintén alátámasztja és megerősíti a nagy CV rizikójú coronariabetegeken végzett 2006-ban publikált ASTEROID (8) vizsgálat; a két évig nagy dózisu (40 mg) rozuvasztatinnal tartósan 1,8 mmol/l alá csökkentett LDL-érték eredményeként IVUS-sal detektálhatóan mind az atheroma térfogata mérhetően megkevesbedett, valamint a lumenátmérő javult.

Krónikus vesebetegség és zsíryanycsere-zavar kapcsolata

Vesebetegekben már a vesekárosodás korai stádiumától kezdve jellegzetes zsíryanycsere-zavar alakul ki, amelyet az öröklött tényezőkhöz túl az egyéb társbetegségek vagy tényezők, mint diabetes vagy fehérjevesztő vesebetegség, vagy dialízismodalitások tovább módosítanak. Jellemző eltérés a domináló triglicerid- (TG) szintemelkedés, részben a fokozott TG-képzés (csökkent CH-tolerancia, normális vagy megnövekedett hepaticus VLDL-képzés), valamint számos ok miatt csökkent lipoprotein-lipáz (LPL) és hepaticus triglicerid lipáz (HTL) enzim aktivitás vagy receptoraktivitás (inzulinrezisztencia, emelkedett Apo CIII/Apo CII arány, csökkent fizikai aktivitás, pajzsmirigyfunktio-zavar, szekunder hyperparathyreosis) következményeként károsodott TG-lebontás következtében. A trigliceridemelkedéssel inverz módon változik a HDL értéke; kvantitatív és kvalitatív változása mellett (csökken az Apo A1 és HDL-koncentráció, károsodik a HDL érése, nő a HDL triglicerid tartalma, csökken az antioxidáns [paraoxanáz] kapacitás) romlik az antioxidáns és gyulladásellenes funkciója, de legfőképp a reverz koleszterintranszportban betöltött védőszerepe is. Az LDL, az uraemiás környezet okozta oxidatívstressz-fokozódás, a csökkent antioxidánskapacitás és TG-szint-változás következtében mérsékelt kvantitatív, zömében kvalitatív változásokat szenved el (Small dense LDL [sdLDL], oxidált LDL [Ox-LDL], Lp(a), IDL). Az így módosult részecskék LDL-receptorhoz való csökkent kötődése következtében hosszabb ideig maradnak a keringésben, ezzel is lehetőséget teremtve további módosulásokra (glikáció, karbamiláció, oxidáció). A normál eliminációs út zavara miatt a scavenger út felé terelődve a módosult

részecskék a sejt felszíni scavenger receptorokon keresztül bekerülnek macrophagokba, ezzel elősegítve érfaí habos sejtek kialakulását, hozzájárulva a fokozott atherogenitáshoz (9, 10).

Nephrosisszindrómában a súlyos fehérjevizelés és következményes szérumfehérje- és albuminhiányos állapot ellensúlyozására a máj kompenzáló fehérjetermeléssel válaszol. A nem szelektív fehérjetermelés részeként fokozottan termelődő apoproteinek (Apo B) következtében megemelkedik a koleszterintartalmú részecskék szintetizálása. Így fehérjevesztő vesebetegségben a TG-emelkedés és HDL-koleszterin-csökkenés mellé egy markáns összkoleszterin- és LDL-koleszterin-szint-emelkedés is társul, amelynek mértéke a betegség súlyosságával, az albuminhiánnyal és nem a kiváltó okkal mutat összefüggést.

Hemodialízis során a betegek lipidprofilja az idült vesebetegségekre jellemző zsírsanyagcsere-zavarhoz hasonló eltérést mutat. A domináló TG-szint-emelkedéshez a fentiekén kívül az extracorporalis keringés miatt heti több alkalommal alkalmazott nátrium-heparin lipoprotein-lipáz-depléciót okozó hatása is hozzájárul. Emellett jellemző a remnant molekulák felszaporodása (ox-LDL, sdLDL, Lp [a]), amelynek kialakulásában az uraemiás környezet mellett az extracorporalis keringés okozta bioinkompatibilitás miatti fokozott oxidatív stressz is szerepet játszik (11). Az Lp(a) felszaporodásáért (CKD-ban és PD-ben egyaránt) a csökkent renális clearance is felelős (12).

Peritoneális dialízisben (PD) a hasi dializálóoldattal történő fehérjevesztésre adott válaszként, a máj kompenzáló nem szelektív fehérjetermelése következtében a trigliceridemelkedés mellé domináló LDL-koleszterin-szint-növekedés társul, megnő az LDL/HDL arány, illetve remnant molekulák aránya (ox-LDL, Lp[a]). Az uraemiás környezet mellett a TG-szint-emelkedésnek kedvez a hasi dializisoldat glükózfelszívódásából (100-200 g/nap) származó energiaterhelés, amely a dialízis melletti szabadabb diétához hozzáadódva kedvez a CH-anyagcsere-zavar kialakulásának, inzulinrezisztenciához és a glükózfelszívódásból adódó fokozott lipoproteinsubsztrát-kínálattal együtt TG kialakulásához vezet. Az energiabevitel fokozódása testsúlynövekedést, a testzsírtartalom növekedését eredményezheti. A HDL csökkent értékéhez a csökkent enzimaktivitások (LPL, HTL és LCAT) mellett a fokozott peritoneális Apo-A-clearance is hozzájárul (11, 13).

Zsírsanyagcsere-zavar kezelése és CV kockázat csökkenése CKD-ban

Mint korábban utaltunk rá, sztatinnal végzett primer és szekunder prevenció vizsgálatok egyértelműen igazolták a koleszterinredukció és a cardiovascularis kockázatcsökkenés összefüggését (4), de felmerül a kérdés, hogy az átlagpopulációból levonható tanulságok és következtetések érvényesek-e a vesebetegség széles spektrumára (enyhe vesefunkció-beszűküléstől dialízist igénylő végstádiumú veseelégtelenségig, fehérjevizelés nélkül a nephroticus proteinúriáig). Erre vonatkozóan a korábbi nagy tanulmányok (Care, Woscop, LIPID, HPS, LIPS, ASCOT-LLA) vesebeteg alcsoportjainak újraértékelésére támaszkodva a mérsékelt vesekárosodással (CKD 2-3) bíró betegek csoportjában sztatinkezelés (pravasztatin, szimvasztatin, fluvasztatin) mellett az átlagpopulációhoz hasonló markáns koleszterincsökkenés volt észlelhető. Tartós sztatinkezelés ha-

tására a placebohoz képest 14-39%-os relatív rizikócsökkenés mutatkozott a különböző primer cardialis végpontokban (nem fatális myocardialis infarctus, fatális coronariatörténés, major coronariaesemény, coronariavascularisatio, stroke) (9).

Stabil szív- és érrendszeri betegek (CHD) kis és nagy dózísú (10 mg vs. 80 mg atorvasztatin) sztatinkezelés CV hatékonyságának összehasonlításában (TNT study) egyértelmű előny mutatkozott az intenzív kezelés major cardiovascularis esemény rizikócsökkentésében, az abszolút és relatív rizikócsökkenés kifejezettebb volt az enyhe és mérsékelt vesekárosodott betegeknél, mint a normális vesefunkciójú betegekben – a krónikus vesebetegek alcsoportban (eGFR <60 ml/min /1,73 m²) 32%, míg normális vesefunkció esetén 15% relatív rizikócsökkenés (14).

Dializált (USRDS study) betegek adatainak retrospektív elemzése (3716 beteg, 80%-ban PD-kezelte, 20%-ban HD-kezelte) a sztatinkezelés veseptől kezelésmódotól független hatékonyságát igazolta, a CV halálozásban 36%-os, az összhála-lozás rizikóiban 32%-os szignifikáns csökkenés mutatkozott (15). Hasonló eredményeket igazoltak hemodializált betegek sztatinkezelésével kapcsolatban a DOPPS vizsgálat retrospektív adatelemzésében (16), bár mindkét vizsgálatból levonható tanulságok értékét mindenképpen csökkentette az összbetegszámhoz képest csak 10-11%-os sztatinszedés aránya.

Hasi dializált betegeknél az USRDS vizsgálat (15) adatait megerősítve, Lee és munkatársai a PD-kezelés indításakor sztatinkezelt (37,8%) és nem kezelt betegek retrospektív összehasonlító elemzésében a sztatinkezelt betegek 41%-os összhála-lozási rizikócsökkenését igazolták szemben a sztatint nem szedő betegeknél, függetlenül a cardiovascularis betegség anamnesztikus előfordulásától vagy összkoleszterin-értékétől (17).

Ezen biztató előzményeket követően nem a várt eredményt hozta a nagy cardiovascularis kockázattal bíró diabeteses hemodializált betegek atorvasztatinnal végzett vizsgálata (4D), amelyben bár a sztatín adása mellett 40%-os LDL-szint-redukciót észleltek, mégis a kezelt és nem kezelt csoport közt az elsődleges összetett végpontban (cardialis halálozás, stroke, non-fatal myocardialis infarctus) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (8% RR-csökkenés, bár a cardialis halálozás 18%-os rizikócsökkenését az összetett végpontban szintén tényezőként megjelenő stroke kétszeresre emelkedett kockázata ellensúlyozta) (18). Krónikus hemodializált betegeket vizsgáló AURORA tanulmányban rozuvasztatin mellett 42,9%-os átlagos LDL-csökkenést észleltek, ennek ellenére az összetett elsődleges cardiovascularis végpontokban (CV ok miatti halálozás, non-fatal myocardialis infarctus, non-fatal stroke), illetve másodlagos végpontként az összhála-lozásban itt sem tudtak szignifikáns rizikócsökkenést igazolni (19). A két vizsgálat egyéb tanulsága, hogy a vártak megfelelően a kezdeti mérsékelt emelkedett LDL-érték sztatín hatására csökkent, de csak minimális hatás mutatkozott a TG-szintre és HDL-értékre, és nem volt érdemi hatása az Lp(a)-ra.

A CV kimenetelre részben ellentmondó és kétségeket ébresztő vizsgálati eredményekre adta meg a választ a sztatín és szelektív koleszterinfelszívódást gátló kombinációjával (szimvasztatin+ezetimib) végzett SHARP vizsgálat, amelybe cardiovascularis megbetegedésben nem szenvedő, az aktuális szakmai előírások szerint LDL-értéküket tekintve zsírcsökkentő kezelést egyébként nem igénylő krónikus vesebetegeket és

dializált betegeket vontak be. A placebohoz képest a kombinált gyógyszeres kezelés a krónikus vesebetegek széles körében szignifikánsan csökkentette a major atheroscleroticus események rizikóját. Az LDL-koleszterin-érték 0,85 mmol/l átlagcsökkenése és ezzel együtt 16,5%-os major atheroscleroticus esemény rizikócsökkenésének mértéke lényegében megfelelt a korábbi átlagpopulációs nagy sztatinvizsgálatok megállapításainak. Az alcsoport-analízisek arra is egyértelműen adatokkal szolgáltak, hogy szív- és érrendszeri betegség rizikócsökkenése kifejezettebb az enyhe és mérsékelt vesekárosodott betegekben, mint a dializáltakban, és különbség mutatkozott dialízismodalitások közt (RR: 30% vs. 5%); PD-kezeltekben kifejezettebb volt a CV nyereség, mint HD-kezelés mellett (20). Hogy mi okozhatja a vesebetegség progressziójával fordított arányban csökkenő sztatinhatékonyságot a CV kockázat csökkentésében, ennek magyarázata egyrészt a CKD-progresszióval együtt megváltozott atheroscleroticus folyamatokban, a lipidmechanizmusoktól zömében független akcelerált érfali mediakalcifikációban és következményes mortalitásfokozódásban keresendő (21), de emellett mindenképp szerepe van a nem tradicionális, uraemia- vagy dialízisspecifikus rizikótényezők változatos halmozott előfordulásának. Ez magyarázhatja Lee és munkatársai eredményeit, amelyben saját retrospektív adatelemzésükre és számos egyéb nagy CV kockázatú (atheroscleroticus cardiovascularis megbetegedésben szenvedő betegek) HD-kezelten végzett szekunder prevenció vizsgálat eredményeinek összegzésére támaszkodva azt igazolták, hogy sztatinnal az összhálozásban egyértelmű nyereség volt kimutatható, de néhány rövid távú vizsgálat kivételével a hosszú távú megfigyelés vizsgálatokban az összetett cardiovascularis végpontokban és CV halálozásban nem tudtak előnyt kimutatni (22).

Bár a SHARP vizsgálat is mutatott túlélési előnyt dializált betegeknél, a sztatinkezelés potenciális veszélyeitől való félelem és a várható csekély CV nyereség mérlegelése alapján nefrológiai körökben megkérdőjeleződött a korábbi sztatinszedés dialízis indítását követő folytatása, illetve kérdésként merült fel dialízis mellett sztatinnal indítása is. Egy 2020-ban publikált, 65 404 végstádiumú veseelégtelen hemodialízist kezdő beteg adatainak retrospektív vizsgálata egyértelműen a sztatinalkalmazás előnyét támasztotta alá az összhálozási rizikó-csökkentésben, a sztatint nem szedő betegekkel szemben. Sztatinnal való kezelés mind a kezelést folytató, mind a frissen indított betegek csoportjában nyereséget jelentett, de a hatás kifejezettebb volt a már korábban is sztatinnal szedő betegcsoportban, és szintén jelentősebbnek bizonyult a preventív hatás a nagy intenzitású sztatinnal mellett, szemben a mérsékelt hatékonyságú szerek alkalmazásával. A SHARP vizsgálat adatait alátámasztva a sztatinnal kombináció is jelentősebb összhálozási rizikó-csökkentést mutatott a sztatinnal monoterápiával szemben (23). Szintén a kombinált kezelés (szimvasztatin+ezetimib) előnyét támasztotta alá a IMPROVE-IT vizsgálat post hoc analízise, amelyben a primer végpont csökkentésében (cardiovascularis halál, major coronariaesemény, nem fatális stroke), a nagy cardiovascularis rizikójú, de mérsékelt vesefunkció-beszűkülést mutató betegek csoportjában (eGFR: 30-60 ml/min) a kombinált kezelés sokkal effektívebbnek mutatkozott, mint a szimvasztatin-monoterápia (24).

Dyslipidaemia és vesekárosodás összefüggései

Epidemiológiai vizsgálatok a dyslipidaemia és vesebetegség-kialakulás, valamint vesebetegség-progresszió összefüggését igazolták (25, 26). Állatkísérletes és sejtenyészeten végzett vizsgálatok szintén a megváltozott zsírsanyagcsere vesekárosodás kialakulásában és progressziójában betöltött szerepét támasztják alá. Koleszterinben és zsírban gazdag táplálékkal etetett állatokban a fokálisan scleroticus glomerulusok számának növekedését észlelték, szemben az alacsony zsírtartalmú koleszterinmentes diétával (27). A magas koleszterintartalmú étrenddel táplált patkányoknál a hypercholesterinaemia súlyossága korrelált a proteinuriával, valamint a lipidlerakódásokkal rendelkező glomerulusok megnövekedett számával. A dyslipidaemiával összefüggő glomerularis károsodásokat részben a lipiddepozitumok direkt károsító hatása, valamint a megváltozott lipidmetabolizmussal vagy lipotoxicitással összefüggő glomerularis bazálmembrán- és podocyta-sérülés magyarázhatja. Az utóbbi kialakulásában a genetikai hajlam mellett a dyslipidaemiával összefüggő oxidatív stressz fokozódása és következményes podocyta mitochondriális folyamat károsodása, illetve zsírszöveti humoralis faktor (adiponectin) fokozott kiáramlása patológiás szerepe merül fel (28, 29). Emellett a lipidek intrarenalis akkumulációja serkenti a mesangialis-sejt-aktivációt és -proliferációt. Az aktivált mesangialis sejtek kemokineket bocsátanak ki, serkentve a monocyták mesangialis beáramlását, amelyek macrophagokká transzformálódva és az ott jelen levő lipideket „bekebelezve” habos sejtekké (foam cell) alakulnak. Az aktivált monocytá-macrophagok proinflammatorikus és profibrotikus mediátorok kibocsátásával hozzájárulnak a mesangialis-sejt és mátrix proliferációjához és károsodásához, másrészt reaktív oxigénradikálisok termelésével, az LDL oxidatív módosítása révén további monocytabeáramlást, mesangialis sejt citotoxicitást és endothelialis diszfunkciót okoznak, ezzel vezetve végezetül a glomerulus sclerosisához és funkcióvesztéséhez. Ezen folyamat számos hasonlóságot mutat az érfali lipidakkumuláció okozta atheroscleroticus plakk kialakulásával (28, 30, 31).

A dyslipidaemia, a lipidek intrarenalis felhalmozódása és lipotoxicitása, a glomerularis károsodások és mesangialis proliferatív folyamatok elindítása mellett proteinuriás állapotban proximalistubulus-sejt-diszfunkcióhoz és tubulointerstitialis patológiai elváltozásokhoz vezet. Ennek kialakulásában az albuminhoz kötött szabadzsírsav-terhelés proximalistubulus-rendszerbe albuminnal együtt történő fokozott visszaszívódása és így az interstitiumban történő bekerülésével károsítása játszik szerepet. Minden olyan folyamat, amely szerepet játszik a szabad zsírsavak fokozott felvételében, szintézisében vagy B-oxidáció károsodásában, hozzájárul a szabad zsírsavak tubularis lipotoxicitásához (28, 32).

A lipotoxicitás következtében bekövetkező glomerularis, mesangialis és tubulointerstitialis szerkezeti károsodások részben a veseműködés csökkenésében, részben a szűrőfunkció károsodása következtében fehérjevizelés fokozódásában nyilvánulnak meg.

Sztatinnak hatása a vesefunkcióra

Állatkísérletes vizsgálatok igazolták, hogy dyslipidaemia kezelésével csökkenthetők a vesében zajló kóros folyamatok, mint mesangialismátrix-szaporulat és hypercellularitas, és ezzel együtt

csökken a vizeletalbumin-ürítés is (33). Szintén vizsgálatok támasztják alá, hogy sztatinok alkalmazásával csökkenthető a vesekárosodás progressziója. A renoprotectiv hatás mechanizmusa nem egyértelmű, egyrészt a sztatinok a lipidszint csökkentésén keresztül a szisztémás érfa folyamatok részeként gátolják az intrarenalis atherosclerosist, de a lipidszintcsökkentésnek szerepe lehet a lipidek vesesejtekre gyakorolt toxicus hatás kivédésében, de felmerül a sztatinok endothelialisfunkció-javító hatása következtében megnövekedett veseperfüzió oki szerepe is. Ugyanakkor a sztatinok nyeresége nagyobbak tűnik, mint a lipidcsökkentésből származó előny, amely a cardiovascularis védelemhez hasonlóan a lipidszintváltástól független sztatin csoporttulajdonságának tartott pleiotrop hatásoknak tulajdonítható. Állatkísérletes és humán sejtenyészési vizsgálatok alapján a sztatinok csökkentik a lipidek mesangialis akkumulációját, a mesangialis scavenger receptorok számát, a gyulladásos és migrációt indukáló citokinek, növekedési faktorok mennyiségét, ezzel gátolva mind a gyulladásos folyamatokat, mind a monocyta/macrophagok glomerularis migrációját, a habos sejt kialakulását, valamint a mesangialis-sejt-proliferációt, szerepük van az extracellularismátrix-szaporulat és fibrosis csökkentésében, a lipidek okozta direkt renalis sejt toxikus károsodás gátlásában. Emellett a sztatinok az eNOS (endothelialis NO-szintáz)-stabilizáláson és aktiváláson keresztül az antioxidáns-kapacitás serkentésével elősegítik az endothelialis funkció és ezzel a vascularis reaktivitás normalizálását, csökkenti a tubularis sejtek aktivációját és interstitialis fibrosist (32, 34–36), valamint kutatások alapján dózisfüggően gátolják az oxidált LDL okozta podocytaapoptózist és későbbi glomerulosclerosist, illetve a podocyta-károsodás gátlásával szerepük lehet a glomerularis proteinuria csökkentésében (29). Zhou és munkatársai diabeteses, de vesebetegségben nem szenvedő betegek adatainak retrospektív feldolgozása kapcsán a sztatinkezelés renoprotectiv hatását igazolták; kezelésben nem részesülő betegekhez képest sztatin hatására a diabeteses vesekárosodás (DKD)-kialakulás-rizikó 28%-os csökkenését, valamint a vesefunkciócsökkenés-rizikó 40%-os redukcióját mutatták ki. A sztatinkezelt csoportban a renoprotectio kifejezettebb volt a célértéket elérő (LDL: <1,8 mmol/l) intenzíven kezelt betegek közt (DKD-rizikó 50% HR-csökkenés), szemben az elégtelenül kezelt (LDL: >3,4 mmol/l) betegek csoportjával (37).

A nagy sztatinvizsgálatok vesebeteg-alcsoportjainak egyenkénti eredményeit (CARE, GREACE, HPS, ALLIANCE stb.) összegezve, Sandhu és munkacsoportja a különböző sztatinokkal végzett (lovasztatin, simvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin) korábbi nagy vizsgálatok retrospektív metaanalízisében (27 vizsgálat, 39 704 beteg) a sztatinkezelés placebóval szembeni előnyét igazolta. Az átlagos éves eGFR-csökkenés 1,22 ml/min szignifikáns lassulást mutatott, a sztatin 76%-kal csökkentette a vesefunkció-vesztés mértékét. Az alcsoport-analízisben a CV megbetegedésben szenvedő betegeknél kifejezettebb volt a renoprotectio (0,93 ml/min/év), a diabetes, hypertonia vagy glomerulonephritis talaján kialakult vesekárosodott betegekkel szemben (34).

A hatóanyagok összevetése alapján az atorvasztatinnal mutatkozott a legnagyobb renalis védelem (34). TNT study post hoc alcsoport-analízise arra is bizonyítékot szolgáltatott, hogy stabil szív- és érrendszeri betegeken (CHD) a kis és nagy dózisú (10 mg vs. 80 mg atorvasztatin) sztatinkezelés összehasonlításában a CV rizikócsökkentéshez hasonlóan a nephroprotectio szintén

dózisfüggő hatékonyságnövekedést mutat (38). Ugyanakkor az adatok ellentmondásosak, a CKD 3-4. stádiumú betegek adatait feldolgozó további metaanalízis, bár a nagy intenzitású sztatin előnyét szintén kimutatta a vesefunkció-progresszió lassításában, de a kis vagy közepes dózisú sztatin mellett nem igazolt renoprotectiót a kontrollcsoporttal szemben (39). Ha Esmeijer és munkatársai által publikált, ezetimibkombinációkat is magában foglaló randomizált sztatinmetaanalízis (43 RCT, >110 000 beteg) megállapításait nézzük, akkor meglepő módon a 20 mg fluvasztatin+10 mg ezetimib mutatta a legnagyobb renoprotectiv hatékonyságot, mégis konklúzióként egyértelműen azt fogalmazták meg, hogy a kontrollhoz képest bármelyik sztatinnal (ezetimibbel vagy a nélkül) kimutatható nyereség az eGFR-csökkenés progressziójában (40).

Sztatinok hatása a proteinuriára

Mint már fent részleteztük, a lipotoxicitással összefüggő podocyta-károsodás és következményes albuminuria/proteinuria kialakulásában elsősorban az oxidált LDL-hez köthető oxidatív stressz oki szerepe merült fel (28, 29). Állatkísérletes modellekben azt is igazolták, hogy a sztatinok dózisfüggően gátolják az ox-LDL kialakulását és ezzel együtt a podocytaapoptózist és így szerepük lehet a glomerularis proteinuria lehetséges csökkentésében (29). Sandhu és munkacsoportja retrospektív metaanalízisében a vesefunkció-progresszió lassításában játszott szerepén túl a sztatinkezelés albuminuria- vagy proteinuriacsökkentésre kifejtett mérsékelt, de szignifikáns hatását is igazolták (34). Cases és munkatársai összefoglalójában szintén a különböző sztatinok (szimvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin, rozuvasztatin) előnyét támasztják alá az albuminuria csökkenésében a betegek széles körében (nephrosisszindróma, krónikus glomerulonephritis, normolipidaemia, jól kontrollált hypertonia, normotensív és hypertensív 2-es típusú diabetes) (41).

A kifejezetten vesekimenetelt vizsgáló PLANET I és II vizsgálatban proteinuriás, diabeteses és nem diabeteses betegek csoportjában hasonlították össze 80 mg atorvasztatin, 10 mg rozuvasztatin és 40 mg rozuvasztatin hatását a vizelet fehérje/kreatinin hányados (UPCR) értékére. Bár a nagy dózisú rozuvasztatin hatására jelentősebb lipidszintcsökkenést tapasztaltak, mint az atorvasztatin nagy dózisa és kis dózisú rozuvasztatin mellett, mégis atorvasztatinnal szignifikánsan nagyobb mértékűnek bizonyult az UPCR csökkenése, mint a rozuvasztatin mindkét csoportjában, sőt rozuvasztatin mellett a vesefunkció-csökkenés is kifejezettebbnek mutatkozott, ez alapján az atorvasztatin renoprotectiv előnyét sugallják (42). Ugyanakkor a PLANET vizsgálat adatainak post hoc analízise arra hívta fel a figyelmet, hogy az UPCR és összkoleszterin- (TC-) érték változása nemcsak a sztatinok közt mutatott különbözőséget, hanem a két paraméterváltozás tekintetében azonos sztatin ellenére individuális különbség mutatkozott a betegek közt, és a betegek egy részében TC-változás nélkül is észleltek UPCR-redukciót. Az adatok elemzése rávilágított, hogy a sztatin típusától és diabestől függetlenül az UPCR- és TC-szint-redukció és a vesefunkció-stabilitás összefüggést mutat, a sztatinra nem reagáló betegeknél a vesefunkció-vesztés gyorsabb ütemű volt. Az individuális különbségek figyelembevételével megkérdőjelezték az eredmények populációsintű kiterjesztését, javasolták az UPCR és TC monitorizálását a sztatinkezelés hatékonyságának és renalis nyereségének eldöntésére (43).

Ezen vizsgálat és a korábbi tanulmányok részben ellentmondásos eredményeinek vélhető magyarázata egyrészt a vesebetegségek különbözőségében, másrészt a sztatinok lipid- és pleiotrop hatékonyságának különbözőségében és ezzel részben összefüggő renalis károsodás prevencióra és fehérjetranszportra kifejtett eltérő hatásukban keresendő. Veseprogresszió és CV kockázat szempontjából is mindenképpen különbséget kell tenni a glomerularis proteinura mértéke, valamint a tubulusokba jutó fehérjék visszaszívásának gátlásából adódó fehérjevizelés-fokozódás közt.

Már a podocyta károsodás kezdeti stádiumában az endotelialis diszfunkció markereként is jellemezhető microalbuminuria-szintű szelektív fehérjevizelés is jelzi a CV kockázatot. A glomerularis proteinuria mértékének emelkedésével jelentősen fokozódik a szív- és érrendszeri megbetegedés előfordulási rizikója, de ugyanúgy szoros összefüggés mutatható ki a fehérjevizelés súlyosbodása és veseprogresszió közt (44). A glomerularis fehérjevesztés fokozódásával együtt emelkedik a proximalis tubulusba jutó fehérjék Cubilin–Megalín-komplexhez kötött receptormediált endocytosisal történő visszaszívása (45), amely kapacitás felső határának elérését követően a fehérje megjelenik a vizeletben. Ugyanakkor a visszaszívódott, tubulointerstitiumba bekerült fehérjék, részben a tubularis sejtek apoptózisa, macrophagok migrációja, gyulladásozó citokinek felszabadulása révén, az interstitium károsításával hosszú távon tubulointerstitialis fibrosist okoznak, ezzel hozzájárulva a vese-funkció további hanyatlásához (46). A fokozott tubularis terhelés másik tényezője, hogy anyagcserezavarokban vagy uraemiás környezetben a fehérjék szerkezeti módosulásokon (glikáció, karbamilláció, oxidáció) esnek át, illetve dyslipidaemia esetén megemelkedik az albuminhoz kötött szabadzsírsav-tartalom, amelyek felszívódása a fehérjék károsító hatásán felül tovább serkentik a tubulointerstitium patológiás folyamatait (28, 32).

Régóta ismert tény, hogy a sztatinok pleiotrop hatásuk révén az endocytosishoz szükséges kulcsfehérjék csökkent prenilációja következtében gátolják a fehérjék tubularis visszaszívódását (45). Humán sejtenyészeti vizsgálatokban a különböző sztatinok (szimvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin) dózisfüggően és molekulafüggően gátolják a fehérjék tubularis visszaszívását (45) és ebben a rozuvasztatin élen jár. A sztatinok nemcsak lipidcsökkentő hatékonyságukban, de pleiotrop hatásosságuk tekintetében is különböznek és az adott molekula proteinuriacsökkentő/fehérjereabszorpciót gátló hatékonyságát az alkalmazott dózis lipidcsökkentő és pleiotrop hatékonyságának együttese adja. Emellett a PLANET post hoc analízise a sztatinra adott individuális válasz szerepét is felveti. De a sztatin mellett tapasztalt proteinuriacsökkentő hatékonyságban mindenképp szerepe van az induló proteinuria súlyosságának, az ehhez vezető vese-alapbetegségnek, az induló vese-funkció mértékének, az egyéb társ- vagy alapbetegségeknek, mint diabetes, hypertonia is, valamint a sztatin mellett tudottan proteinuriát csökkentő egyéb gyógyszeres kezelésnek, mint ACE-i vagy ARB.

A sztatinvizsgálatok csak arról szolgáltatnak információt, hogy milyen mértékben csökkent a proteinuria. A vizeletfehérje-ürítés tubularis mintázata a tubularis reabszorpciógátló hatékonyságról és nem a glomerularisproteinura-gátlás hatékonyságáról nyújt információt (30). A sztatin melletti proteinuriacsökkenés mértéke a glomerularis fehérjevesztés és tubularis fehérje-visszaszívás eredője. Ebből a megközelítésből a veseprotectiót

a sztatin szolgálja a legjobban, amelyik a legjobban csökkenti a glomerularisfehérje-átszűrődést és egyben a legjobban akadályozza a „kóros” fehérjék tubularis reabszorpcióját, ezzel a leghatékonyabban kivédve a későbbi glomerularis és tubulointerstitialis károsodást. Így a lipidcsökkentésben és pleiotrop hatásaiban jelentős, de fehérjevisszaszívást gátló hatékonyságának köszönhető proteinuriaregresszióban kevésbé jól teljesítő rozuvasztatin renoprotectióban kétségbe vont előnye újragondolást kíván.

Sztatinok egyéb renalis hatásai, pró- és kontra

A sztatinok lehetséges preventív szerepe a nem lipidmechanizmusok okozta vesekárosodásokban és gyógyszeres ártalmak kivédésében szintén a figyelem középpontjába került. Egy 60 000 beteg adatainak metaanalízise és metaregressziós vizsgálata, szívsebészeti műtétek pre- és perioperatív sztatiszedése kapcsán lehetséges preventív szerepüket veti fel a periproceduralis folyamatokkal és állapottal összefüggő akut vesekárosodások kivédésében (47). Szintén metaanalízis igazolja koronarográfiát és percutan coronariaintervenciókat megelőzően alkalmazott nagy dózisú sztatinokkontraszt-nephropathia (CIN) kivédésének szignifikáns hatékonyságát. A preventív hatás nem molekula, hanem az intenzív sztatin emelt dózisával mutatott összefüggést – ezzel is valószínűsítve a hatékonyság pleiotropiával való kapcsolatát, és kifejezettebbnek mutatkozott akut coronaria-szindrómás vagy krónikus szívbeteg, vesebeteg esetében (48). Állatkísérletes modellekben sztatinok adásával kivédhető volt az aminoglikozidok okozta akut tubularis károsodás kialakulása, amely feltehetően szintén a pleiotropiához köthető sztatin mediálta antiinflammatorikus és antioxidáns aktivitáson keresztül valósult meg (49). Ugyanakkor *Honore* és munkatársainak összefoglalójában a sztatinok mellett felsorakoztatott előnyök mellett felhívják a figyelmet a sztatinok lehetséges veszélyeire is. Az intenzív nagy dózisú sztatinkezelés mellett megnő az akut veseelégtelenség kialakulásának rizikója főleg CKD-ban és egyéb megbetegedések (ISZB, diabetes) együttes előfordulása esetén, de nagyobb az esélye rhabdomyolysis kialakulásának is veseelégtelenség és halmozottan előforduló előrehaladott egyéb állapotok és megbetegedések, mint idős életkor, nő nem, májelégtelenség, diabetes esetén is. Vesebiopsziával alátámasztott leírások a sztatinok okozta akut tubulointerstitialis nephritis eseti előfordulásáról szintén beszámolnak (50).

Sztatinok gyakorlati alkalmazása

Az egymás után megjelenő tanulmányok és ezekből levonható tanulságok a mai napig folyamatosan alakítják az ajánlásokat. A 2019-es ESC/EAS ajánlásaival (51) szinkron VIII. Magyar Konszenzus Konferencia szakmai irányelveiben (52) a CV betegségben még nem szenvedő, de mérsékelt vese-funkció-csökkenéssel járó krónikus vesebetegeket (eGFR 30<59 ml/min) már a nagy szív- és érrendszeri megbetegedés kockázatú csoportba, míg a súlyos vese-funkció-beszűküléssel járó (eGFR <30 ml/min) betegeket az igen nagy kockázatú csoportba sorolták. Hiányságnak tarthatóan, ugyanakkor a besorolásban a fehérjevesztés mértékét nem vették figyelembe a kockázati értékelésben. Elsődleges célként az LDL, másodlagos célként a non-HDL (LDL

+0,8) értékek csökkentését határozták meg a nagy kockázatú csoportban az 1,8 mmol/l LDL-célérték és legalább 50%-os LDL-csökkentés elérésével, míg az igen nagy kockázatú csoportnak 1,4 mmol/l LDL-érték elérését és legalább 50%-os LDL-csökkentést irányoztak elő, ehhez első lépésben sztatink alkalmazásával.

Ezen értékek elérése nagy kihívás elé állítja a vesebetegekkel foglalkozó különböző szakmák képviselőit és csak átgondolt, az egyes sztatinkészítmények előnyeit-hátrányait, a hatóanyagok metabolizmusát, kiválasztását és vesefunkció-csökkenés miatt dózisredukciós igényüket szem előtt tartva szabad hozzáfogni kezelésüknek.

A gyógyszerválasztásnál szintén fontos szempont a beteg CV rizikóstatusza és ez alapján elérendő célérték, függ a választás a kiindulási értéktől, a társbetegségektől, az egyéb gyógyszeres kezeléstől, de megszabhatja a gyógyszer ára is. Mind az átlagpopulációban, mind a vesebetegek széles körében bizonyítékokkal alátámasztott CV csökkentés és renalis protectio maximális biztosításához a fenti tanulmányok tanulságait és ajánlásokat figyelembe véve elsősorban az intenzívebb sztatinkkal (atorvasztatin, rozuvasztatin) javasolt kezdeni a beállítást. Terápiás megfontolásukat támogatja, hogy egyes betegekben induló dózisként már kis-közepes dózisban is közel 50%-os LDL-csökkentést eredményeznek, ezzel akár célértékre juttatva a beteget, és ezen dózis mellett elért lipidcsökkentő hatékonyságukhoz a szintén jelentős peliotrop szerepük további előnyként hozzáadódik. Szintén nem mellékes az a tény, hogy az első lépésben elért terápiás siker segíthet megőrizni a betegek hosszú távú terápiahűségét.

Az ajánlások az igen nagy kockázat és kifejezett LDL-érték-emelkedés esetén induló terápiaként a monoterápia helyett fix vagy szabad kombinációként sztatín+ezetimib indítás megfontolását is tanácsolják, ezzel akár 50% fölé emelve az induló LDL-csökkenés valószínűségét. Az ezetimibkombináció terápiás megfontolását nemcsak a kettős támadáspontnak köszönhető, monoterápiához képest megnövelt kiemelkedő lipidcsökkentő hatékonyság és a kis-közepes dózisú sztatín hatékonyságának mellékhatásmentes jelentős fokozása támogatja, hanem a nehezen befolyásolható, nagy CV kockázatú dializált betegcsoportban kombinációs kezeléssel kimutatott CV rizikó és összhálozási rizikó-csökkentés is (20, 23).

Az intenzív sztatink (atorvasztatin, rozuvasztatin) közt ugyanakkor több szempontból különbségek mutathatók ki, amelyek figyelembevételével a haszon/kockázat mérlegelése alapján individuális gyógyszerválasztásra nyílik lehetőség.

A rozuvasztatin hidrofíl molekula, amely tulajdonságnak szerepe lehet a proximalis tubularis fehérjereabszorpció-gátló hatékonyságában. Ennek a tubulointerstitialis károsodás gátlásában, így a renoprotekcióban játszott lehetséges szerepét a korábbi fejezetekben tárgyaltuk. A rozuvasztatin 10%-ban a vesén keresztül ürül ki, amely miatt 30 ml/min alatti eGFR esetén fokozódhat a kumulálódás veszélye, illetve vizsgálatok alapján súlyos veseműködés-csökkenésben a nagyobb dózisoknál haematuria- és proteinuriarizikó-fokozódást tapasztaltak (53), erre tekintettel mind az amerikai (FDA), mind az európai és hazai ajánlásokban dózisredukciót írnak elő.

Szintén szempont lehet a gyógyszerválasztásban a gyógyszer-metabolizmus helye. Az egyéb gyógyszeres kezelésben (oralis antikoaguláns, antimycoticum, makrolid antibiotikum,

immunszuppresszió, fibrát) részesülő betegeknél a potenciális gyógyszerkölsönhatások minimalizálása érdekében a nem szokványos citokróom rendszeren (2C9 citokróom izoenzimen) metabolizálódó molekulák részesítendőek előnyben, mint a fluvasztatin és rozuvasztatin.

A másik intenzív sztatín, az atorvasztatin CV rizikócsökkentésben és renalis védelemben játszott előnyét számos vizsgálat támasztja alá (14, 23, 30, 34, 38). A lipidcsökkentésen túl szerepe lehet a szintén CV kockázati tényező, a húgysavcsökkentésben is (53). Nem választódik ki a vesén keresztül, emiatt súlyos veseelégtelenség esetén sem igényel dózisredukciót, HD- és PD-kezelteken a dialíziskezelés idejétől függetlenül egyaránt alkalmazható. Metabolizmusa a máj szokványos citokróomrendszerén (3A4) keresztül zajlik, emiatt a fent felsorolt egyéb hatóanyagokkal kiszámíthatatlan interakciók kialakulására lehet számítani. Szintén ezen okból transzplantált betegeknél nem tanácsos adásuk, ciklosporinnal együtt adva szérumszintje fokozódik, emiatt jelentősen megnőhet a myopathia- és rhabdomyolysisrizikó veszélye (54). Az atorvasztatin lipophylitásával hozzájárul a hidrophyl molekulákkal szemben észlelt magasabb mellékhatás-rizikóhoz (izomkárosodás, máj- és vesekárosodás) (55), valamint az intenzív lipidcsökkenés ellenére atorvasztatin mellett feltehetően a K-vitamin-dependens folyamatok gátlásával összefüggő érfali kalcifikációfokozódás okozta perifériás érbetegség (PAD) rizikónövekedését (56) is.

Mérsékelt lipidszint-emelkedés esetén egy kevésbé hatékony sztatín választása is célhoz vezethet, de a célérték eléréséhez lehet, hogy több lépcsőben dózistitrlásra lesz szükség. Ehhez fontos ismerni az úgynevezett „hatos” szabályt. A sztatink lipidcsökkentő hatékonyságának kétharmada az első dózissal érhető el, a dózis további duplázásával körülbelül 6%-os hatékonyságnövekedés érhető el. Az első dózis háromszori emelésével így csak 18%-os hatékonyságnövelés érhető el, ugyanakkor a dózis emelésével exponenciálisan megemelkedhet a mellékhatások kialakulásának kockázata (57).

Az esetek egy részében, még a nagy dózissal, a betegre orientáltan választott és feltitrlt gyógyszeres kezelés ellenére sem tudjuk célértékre juttatni a beteget, ami szükségessé teheti a már korábban is említett koleszterinfelszívódást gátló hatóanyag, az ezetimib hozzáadását.

A sztatink fő hatása az LDL-koleszterin csökkentése, de mérsékelttel képesek csökkenteni a trigliceridszintet és emelik a HDL-t is. A koleszterincsökkentés mellett az intenzívebb sztatinknak ezen tulajdonsága is szintén kifejezettebb.

Amennyiben sztatín mellett célértékre juttatott koleszterin mellett változatlanul magas a trigliceridérték vagy mindkettő értéke emelkedett, úgy sztatín mellé szoros kontroll mellett fibrát kísérelhető meg. A közös úton történő metabolizmus és ebből fakadó megnövekedett mellékhatás-kockázat kizárására ezért elsősorban rozuvasztatin+fenofibrát javasolt. Beszűkült vese-funkció még szorosabb odafigyelést igényel a jelentősen megemelkedett myopathia és rhabdomyolysis veszélye miatt, így elhúzódó hatású fibrátok ellenjavalltak, dózisredukció mellett gemfibrozil alkalmazható.

Szekunder prevencióban rendkívül alacsonyra helyezett lipidcélértékek elérése sokszor az intenzív sztatín+ezetimib kombinációval is kihívás, amelyre megoldást az új támadáspontú monoklonális PCSK9-gátló antitestek vesebetegek körében történő alkalmazása jelenthet.

Összefoglalás

Az emelkedett zsírszintek egyértelműen fokozzák az érlelmeszedésből adódó szív- és érrendszeri megbetegedés és halálozás kockázatát (3), emellett szerepet játszhatnak a vesekárosodás kialakulásában, illetve progressziójában is (28). Vesebetegekben a cardiovascularis morbiditás és mortalitás az átlagpopulációhoz képest többszörös (1), ami egyik fontos rizikótényezője sok más egyéb mellett szintén a zsírsanyagcsere-zavar. Így a dyslipidaemia hatékony kezelésének jelentős szerepe van a szív- és érrendszeri kockázat csökkentésében és egyben a vesebetegség-progresszió lassításában (9). Krónikus vesebetegekben számos vizsgálat igazolta a sztatinok CV kockázatot csökkentő és renoprotectiv hatékonyságát, amely egyrészt a lipidcsökkentő hatásuknak és ettől független pleiotrop tulajdonságuk együttes hatásának tudható be. A vesére kifejtett hatásukban szerepük van a dyslipidaemia/lipotoxicitás okozta podocyta-károsodás, a mesangialis folyamatok és tubulointerstitialis kóros folyamatok gátlásában, amely nagyrészt pleiotrop tulajdonságukhoz, mint antiinflammatorikus, antiproliferatív, antioxidáns hatékonysághoz köthetők (28). Ezzel gátolják a glomerularis proteinuriát, hosszú távon a glomerulosclerosis, tubulointerstitialis fibrosist és ezen keresztül a vesefunkció-vesztést (30). Szintén pleiotrop tulajdonságuknak tudható be a vese proximális tubulusában zajló receptor mediálta fehérje-visszaszívás gátlása is (35). A sztatinok szív- és vesevédő hatékonysága kifejezetten enyhe-mérsékelt vesefunkció-károsodás esetén, de több vizsgálat igazolta dializált betegekben a CV kockázat és főleg összhálózásrizikó-csökkentő szerepüket. Szintén vizsgálatok támasztják alá sztatin és ezetimib kombináció szív- és érrendszeri kockázat- és összmortalitás-csökkentő hatékonyságát (20).

A dializált populációban sztatin mellett észlelt mérsékelt szív- és érrendszeri rizikócsökkenésben a veseelégtelenséggel megváltozott atheroscleroticus folyamatoknak és fokozott érfali mediakalcifikációnak lehet elsődleges szerepe (21). A két folyamat összefonódása az érfal rohamos öregedésén, az érfali merevség fokozásán keresztül jelentősen megemeli a szív- és érrendszeri halálozási kockázatot. Emellett adatok támasztják alá a sztatinok preventív szerepét a szívsebészeti műtétek kapcsán fellépő akut vesekárosodásban (47), a kontrasztnefropathia (CIN) kivédésében (48), valamint állatkísérletes modellekben az aminoglikozidok okozta akut tubularis károsodás kialakulásának gátlásában (49). A legújabb ajánlásokban a mérsékelt vesefunkció-csökkenéssel járó krónikus vesebetegség, még igazolt szív- és érrendszeri történet nélkül is a nagy cardiovascularis rizikó csoportba sorolt, amelyben meghatározott célértékek, illetve az igen nagy kockázatú csoportba tartozó súlyos veseelégtelen (<30 ml/min) betegek még alacsonyabb célértékeinek elérése nagy kihívás elé állítja az őket kezelő orvosokat.

Irodalom

1. Sarnak MJ, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>
2. Baigent C, et al. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet* 2000;356(9224):147-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02456-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02456-9)
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90952-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90952-5)
4. LaRosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. *Am J Cardiol* 2007;100:240-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.089>
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: metaanalysis of data 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
6. Ballantyne CM, et al. Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:354-61. <https://doi.org/10.1097/00041433-199712000-00006>
7. Nissen SE, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>
8. Nissen SE, Nicholls S, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>
9. Kwan B, et al. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091006>
10. Koch M, et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(12):1889-98. <https://doi.org/10.1681/ASN.V8121889>
11. Prichard SS. Management of hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis: Current approaches. *Kidney International* 2006;70:S115-S117. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001926>
12. Frischmann ME, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney International* 2007;71:1036-43. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002131>
13. Oda H, et al. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl1):45-9. https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_1.45
14. Shepherd J, et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease The TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072>
15. Seliger SL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297-304. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00109.x>
16. Mason NA, et al. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:119-26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.09.025>
17. Lee JE, et al. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 4090-94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr229>
18. Wanner C, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
19. Fellström BC, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
20. Baigent C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
21. Düsing P, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Journal of Molecular Medicine* 2021;99:335-48. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02037-7>
22. Lee M, et al. Trends and outcome of statin therapy in dialysis patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *PLoS ONE* 18(6):e0286670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286670>
23. Jung J, et al. Statins and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014840. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014840>
24. Stanifer JW, Charytan DM, White J, et al. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):3034-43. Epub 2017/05/17. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090957>
25. Schaeffner ES, et al. Cholesterol and the Risk of Renal Dysfunction in Apparently Healthy Men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1482084>
26. Samuelsson O, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(1908):1915. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.9.1908>
27. Grone HJ, et al. Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids: a functional and morphological study in the rat. *Lab Invest* 1989;60(3):433-6.

28. Nishi H. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Nutrients* 2019;11:1664. <https://doi.org/10.3390/nu11071664>
29. Bussolati B, et al. Statins Prevent Oxidized LDL-Induced Injury of Glomerular Podocytes by Activating the Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT-Signaling Pathway. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1936-47. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080629>
30. Agarwal R. Effects of Statins on Renal Function. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1381-90. <https://doi.org/10.4065/82.11.1381>
31. Abrass CK. Cellular Lipid Metabolism and the Role of Lipids in Progressive Renal Disease. *Am J Nephrol* 2004;24:46-53. <https://doi.org/10.1159/000075925>
32. Ruggiero C, et al. Albumin-bound fatty acids but not albumin itself alter redox balance in tubular epithelial cells and induce a peroxide-mediated redox-sensitive apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F896-F906. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00484.2013>
33. Kasiske BL, et al. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure *Circ Res* 1988;62:367-74. <https://doi.org/10.1161/01.RES.62.2.367>
34. Sandhu S, et al. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006010012>
35. Gotto AM, Farmer JA. Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr Opin Lipidol* 2001;12:391-4. <https://doi.org/10.1097/00041433-200108000-00004>
36. Campese VM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney International* 2007;71:1215-22. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002174>
37. Zhou S, et al. Statin initiation and risk of incident kidney disease in patients with diabetes. *CMAJ* 2023;195:E729-38. <https://doi.org/10.1503/cmaj.230093>
38. Shepherd J, et al. Effect of Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin on Renal Function in Patients with Coronary Heart Disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04371206>
39. Sanguankeo A, et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis; *PLOS ONE*. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132970>
40. Esmeijer K, et al. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network metaanalysis. *Scientific Reports* 2019;9:16632. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53064-x>
41. Cases A, et al. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney International* 2005;68(Suppl99):S87-S93. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09916.x>
42. De Zeeuw D, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(3):181-90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3)
43. Idzerda NMA, et al. Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients; a post hoc analysis of the PLANET trials. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1699-706. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy159>
44. Ishani A, et al. Association of 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 Intervention Trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1444-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005091012>
45. Verhulst A, et al. Inhibitors of HMG-CoA Reductase Reduce Receptor-mediated Endocytosis in Human Kidney Proximal Tubular Cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249-57. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000136778.32499.05>
46. Abbate M, et al. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040377>
47. Wang J, et al. Preoperative statin therapy and renal outcomes after cardiac surgery: a meta-analysis and metaregression of 59,771 patients. *Can J Cardiol* 2015;31:1051-60. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.02.034>
48. Marenzi G, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials on statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with and without acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2015;183:47-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.046>
49. Ozbek E, et al. Atorvastatin prevents gentamicin-induced renal damage in rats through the inhibition of p38-MAPK and NF-kappaB pathways. *Ren Fail* 2009;31:382-92. <https://doi.org/10.1080/08860220902835863>
50. Honore PM. Statins and the Kidney: Friend or Foe? *Blood Purif* 2017;43:91-6. <https://doi.org/10.1159/000453577>
51. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
52. VIII. Magyar Kardiológiai Konszenzus Konferencia ajánlása 2020. Metabolizmus 2021.
53. Athyros VG, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:118-27. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl538>
54. Molitch ME. Management of Dyslipidemias in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1090-99. <https://doi.org/10.2215/CJN.00780306>
55. Liu A, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther* 2019;195:54-84. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.004>
56. Hsu JH. Increased risk of developing peripheral artery disease in hemodialysis patients receiving statin treatments: a populationbased cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1753-60. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz251>
57. Paragh G, Márk L. Az intenszív koleszterinfelvétel és a máj koleszterinszintézis együttes gátlásának jelentősége. *Metabolizmus* 2005;3(SupplB):11-4.

REFERÁTUMOK

Egyes vérnyomáscsökkentők szedése során kevesebb a demencia, az Alzheimer-betegségben

Anderson P, Some BP. Meds Tied to Significantly Lower Risk for Dementia, Alzheimer's. *Medscape Medical News* 2023. Jan 10.

Azok a vérnyomáscsökkentők, amelyek inkább stimulálják, mint gátolják az angiotenzin-II-receptor-2-t és -4-et, kevésbé kapcsolódnak a demencia kialakulásával. 57 000 Medicare-biztosított telt megfigyelés szerint 16%-kal kevesebb Alzheimer-betegség és

18%-kal ritkább vascularis demencia fordult elő az angiotenzin-II-receptorokat stimuláló vérnyomáscsökkentők szedése esetén, úgy mint angiotenzin-II-receptor type-1 blokkolók, dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók és a tiazid diuretikumok alkalmazása során.

Pitvarelégtelenség vagy -zavar: új szindróma

Loewy MA. Atrial failure or insufficiency: a new syndrome. *Medscape Medical News* 2023. Jan 13.

A pitvardiszfunkció jele vagy következménye az egyéb szívbetegségeknek, amelyet pitvari elégtelenségként új szindrómának kell tekinteni Adrian Baranchuk, a kanadai Queen's University, Kingston, Ontario, Kanada egyetem professzora szerint. Sok szívbetegnél a pumpafunkció megtartott, de mi okozza a bajt? A

kamrafunkciót figyeltük: vajon gyengén kontrahál vagy rosszul lazul el? De ha a kamrafunkciók épek, mi okozhatja mégis az elégtelen szív működést?

Apor Péter