

Léčba statiny nesnižuje u hemodialyzovaných pacientů kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – výsledky studie AURORA

Fellström, BC, Jardine, AG, Schmieder, RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360:1395–1407.

Hemodialyzovaní pacienti s chronickým selháním ledvin mají dramaticky zvýšené kardiovaskulární riziko. Ve srovnání

s běžnou populací s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí se ale u nich na kardiovaskulární mortalitě a morbiditě podílí daleko více náhlá smrt a srdeční selhání než akutní infarkt myokardu (Baigent et al., 2000). Na rozdíl od běžné populace u nich také nelze prokázat pozitivní korelaci mezi sérovou koncentrací cholesterolu a mortalitou – naopak nejvyšší mortalitu mají pacienti s nejnižším cholesterolem (Liu et al., 2004). Přes vysoké kardiovaskulární riziko je proto přínos léčby statiny u hemodialyzovaných pacientů nejistý a jediná velká prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s léčbou statiny, která u hemodialyzovaných pacientů proběhla (studie 4D), neprokázala příznivý vliv atorvastatinu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u dialyzovaných diabetiků

(Wanner et al., 2005), podskupiny dialyzované populace s nejvyšším kardiovaskulárním rizikem.

Studie AURORA (An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) měla proto zjistit účinnost a bezpečnost léčby statiny u větší populace hemodialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků). Studie AURORA byla prospektivní, randomizovanou, placebem kontrolovanou multicentrickou studií, která probíhala v 280 centrech 25 zemí Evropy (včetně České republiky), Kanady a Austrálie. Byli do ní zařazeni pacienti ve věku 50–80 let s terminálním selháním ledvin léčení alespoň tři měsíce hemodialýzou nebo hemofiltrací. Hlavními vylučovacími kritérii byly předchozí léčba statiny v průběhu posledních šesti měsíců před zvažovaným zařazením, vysoká pravděpodobnost transplantace ledvin v nejbližším roce a závažná hematologická, nádorová, gastrointestinální, infekční a metabolická onemocnění (s výjimkou diabetu) s vysokou pravděpodobností dožití kratšího než jeden rok a také jakékoli nádorové onemocnění v anamnéze, jaterní onemocnění, nekontrolovaná hypotyreóza a nevysvětlené zvýšení sérové kreatininy na více než trojnásobek horní hranice normy. Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě rosuvastatinem nebo placebem a sledováni pravidelně ve tří- až šestiměsíčních intervalech.

Primárním sledovaným parametrem (endpointem) byl čas do vývoje kardiovaskulární příhody (nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a smrti z kardiovaskulárních příčin). Sekundárními sledovanými parametry byly mj. celková mortalita, přežití bez kardiovaskulárního onemocnění, nefatální cévní mozkové příhody, kardiovaskulární mortalita, stenózy nebo trombózy cévního přístupu, koronární a periferní revaskularizace. Statistikové předpokládali, že pokud má být při 87% statistické síle prokázána na 5% hladině významnosti 19,5% redukce kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených rosuvastatinem, bude potřeba vyčkat vývoje 805 kardiovaskulárních příhod.

Pro studii bylo sledováno celkem 3021 pacientů, 2776 pacientů bylo randomizováno k rosuvastatinu (1391 pacientů) nebo placebo (1385 pacientů). Hodnoceno bylo (vzhledem ke třem chybám v randomizaci) 2773 pacientů. Pacienti léčení rosuvastatinem a placebem se v žádném ze základních parametrů (věk, pohlaví, etnicita, délka dialyzační léčby, doprovodná terapie) nelišili. Průměrná doba sledování pacientů ve studii byla 3,2 roky (maximum 5,6 let). Během doby sledování zemřelo 1296 pacientů, 804 pacientů prodělalo závažnou kardiovaskulární příhodu. Celkem 440 pacientů (207 v rosuvastatinové a 233 v placebové větvi) vysadilo léčbu pro nežádoucí účinky (včetně sledovaných parametrů) a dalších 370 pacientů bylo transplantováno. Průměrná doba expozice studijní medikací byla 2,4 roku (medián 2,2 roku).

Vstupní sérová koncentrace celkového cholesterolu byla 4,6 mmol/l a LDL cholesterolu 2,6 mmol/l. Rosuvastatin snížil po třech měsících LDL cholesterol o 42,9% (1,1 mmol/l), v placebové větvi poklesl ve stejné době LDL cholesterol o 1,9%. Rosuvastatin snížil také celkový cholesterol o 26,6%, triglyceridy o 16,2% a mírně zvýšil HDL cholesterol o 2,9%. Rosuvastatin navíc snížil o 11,5% i hodnotu vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (CRP). Ke konci studie bylo možno pozorovat trend ke konvergenci sérových koncentrací lipidů mezi rosuvastatinovou a placebovou větví, zřejmě v důsledku vysazení aktivní léčby u části pacientů v rosuvastatinové větvi a vzhledem k zahájení otevřené léčby statiny u části pacientů v placebové větvi.

Přes výrazné rozdíly v sérových koncentracích lipidů a CRP nebylo možno prokázat statisticky významný rozdíl mezi rosuvastatinovou a placebovou větví ve výskytu primárního ani žádného

ze sekundárních sledovaných parametrů – např. kardiovaskulární mortalita byla 7,2 vs. 7,3 na 100 paciento-roků, celková mortalita 13,5 vs. 14 na 100 paciento-roků, nefatálních infarktů myokardu připadalo 2,1 vs. 2,5 na 100 paciento-roků a nefatálních cévních mozkových příhod 1,2 vs. 1,1 na 100 paciento-roků. Chybění účinku rosuvastatinu na primární i sekundární sledované parametry bylo možno demonstrovat i ve všech předem definovaných podskupinách pacientů (diabetici, nediabetici, pacienti s anamnézou kardiovaskulárních chorob, hypertenzí, vysokým LDL cholesterolem nebo vyšším hsCRP). Nebylo možno prokázat ani vztah mezi snížením cholesterolu a prognózou pacientů.

Výskyt nežádoucích účinků se nelišil mezi rosuvastatinovou a placebovou větví, včetně vzestupu alaninaminotransferázy (u pěti pacientů v rosuvastatinové a u šesti pacientů v placebové větvi) či kreatininy (vzestup nad trojnásobek horní hranice normy u sedmi pacientů v rosuvastatinové a u šesti pacientů v placebové větvi, rhabdomyolýza u tří pacientů v rosuvastatinové a u dvou pacientů v placebové větvi).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie AURORA tedy neprokázala vliv léčby vysoce účinným statinem rosuvastatinem na žádný z predefinovaných kardiovaskulárních parametrů, a to přes dokumentovaný výrazný (43%) pokles LDL cholesterolu u pacientů léčených rosuvastatinem. I když průměrný LDL cholesterol nebyl u hemodialyzovaných pacientů vysoký, účinek rosuvastatinu nebylo možno prokázat ani u pacientů s vyšší vstupní hodnotou LDL cholesterolu. Tento náález je ve shodě se závěry studie 4D, kde došlo u části z 1225 dialyzovaných diabetiků randomizovaných k léčbě atorvastatinem k poklesu LDL cholesterolu o 42%, aniž by byl významně ovlivněn primární složený kardiovaskulární parametr. Na druhé straně např. sekundární analýzy studie CARE a TNT (Tonelli et al., 2004; Shepherd et al., 2008) ukázaly, že statiny významně snižují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu u pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí v závislosti na dávce statinu (Shepherd et al., 2008).

Je tedy pravděpodobné, že kardiovaskulární onemocnění je u pacientů léčených hemodialýzou odlišné od kardiovaskulárního onemocnění v běžné populaci. V této chvíli není jasné, zda se účinnost statinů na redukci kardiovaskulární mortality a morbidity ztrácí již u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4) nebo až po zahájení dialyzační léčby. Chybí také informace, zda mají statiny vliv na progresi chronické renální insuficience. Na tyto otázky by měla dát odpověď právě probíhající studie SHARP (Baigent et al., 2003), jejíž výsledky by měly být k dispozici koncem příštího roku.

Jaké jsou možné příčiny chybějícího účinku rosuvastatinu na kardiovaskulární morbiditu/mortalitu (Strippoli, 2009)? Ze studie AURORA byli vyloučeni pacienti, kteří již byli léčení statiny (odhadem mohlo být tímto způsobem ze studie vyřazeno až 35–40% dialyzovaných pacientů). Je přitom možné, že právě tito pacienti, pravděpodobně s vyšším kardiovaskulárním rizikem (velmi pravděpodobně s vyšším zastoupením nemocných s již prodělanou kardiovaskulární příhodou), mohli z užívání rosuvastatinu profitovat. Navíc mohla být léčba statiny u těchto nemocných účinnější, protože byla zahájena dříve, někdy již před začátkem léčby dialyzační. Možný účinek léčby rosuvastatinem byl jistě také oslaben přerušením aktivní terapie u části pacientů v rosuvastatinové větvi, zahájením otevřené léčby statiny u části pacientů v placebové větvi a také faktem, že poměrně velký počet

pacientů (podobně jako ve studii 4D) ukončil užívání studijní medikace pro proběhlé nežádoucí účinky (většinou komplikace nesouvisející s léčbou) a kvůli renální transplantaci. Tato skutečnost současně ilustruje, jak obtížné je neodchýlit se od protokolu studie u tak rizikové populace, jakou nepochybně jsou hemodialyzovaní pacienti. Ze studie byli také vyloučeni mladí pacienti, jejichž kardiovaskulární riziko je vzhledem ke stejné starým osobám s normální renální funkcí ještě vyšší.

Podobně jako ve studii JUPITER (Ridker et al., 2008) snížil rosuvastatin i ve studii AURORA vysoce senzitivní CRP. Zatímco ve studii JUPITER byl tento účinek (pokles hsCRP o 37 %) provázen u převážně normocholesterolemické populace s normální renální funkcí výrazným poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod (o 44 %), ve studii AURORA nebyl méně výrazný pokles hsCRP (o 11 %) spojen s poklesem kardiovaskulární mortality/morbidity a významný účinek rosuvastatinu na kardiovaskulární příhody nebylo možno zaznamenat ani u pacientů se vstupními vysokými hodnotami hsCRP (více než 5 mg/l). Podobně jako u hemodialyzovaných pacientů nevedlo podávání rosuvastatinu k poklesu kardiovaskulární morbidity/mortality ani u pacientů se srdečním selháním ve studii CORONA (Kjekshus et al., 2007) přes pokles sérového cholesterolu a hsCRP. U pacientů s příliš pokročilými a ireverzibilními změnami je zřejmě již léčba statiny neúčinná.

Musíme zdůraznit, že léčba rosuvastatinem byla i u hemodialyzovaných pacientů velmi bezpečná a výskyt nežádoucích účinků, včetně velmi vzácné rabdomyolýzy, byl stejný jako u pacientů užívajících placebo. Na rozdíl od studie JUPITER (Ridker et al., 2008) a jiných statinových studií nebylo ve studii AURORA zaznamenáno zvýšené riziko vzniku nového diabetu a podobně jako ve studii 4D a v interim analýze (střednědobé hodnocení v polovině období) studie SHARP nebyl ani ve studii AURORA zaznamenán u pacientů léčených statiny zvýšený výskyt nádorů. Ačkoli celkový počet cévních mozkových příhod nebyl ve studii AURORA u pacientů léčených rosuvastatinem na rozdíl od studie 4D zvýšený, byl i ve studii AURORA zaznamenán marginálně vyšší výskyt hemoragických cévních příhod u diabetiků (12 vs. 2, $p < 0,07$).

Jakým způsobem ovlivní výsledky studie AURORA naši klinickou praxi? Je zřejmé, že na základě výsledků studií 4D i AURORA není indikováno zahájení léčby statiny u všech hemodialyzovaných pacientů. Na druhé straně obě tyto studie ukázaly, že léčba statiny je i u dialyzovaných pacientů velmi bezpečná a není důvod, aby byly statiny hemodialyzovaným pacientům paušálně vysazovány. Je pravděpodobné, že s jasněji formulovanými doporučeními si budeme muset počkat na výsledky studie SHARP a na následné analýzy a metaanalýzy všech velkých statinových studií (4D, AURORA, SHARP) u pacientů s CKD.

Literatura

- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147–152.
- Baigent C, Landray M. Study of Heart and Rena Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;84:S207–S210.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- Kjeshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Assoc* 2004;291:451–459.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359: 2195–2207.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, 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; 51:1448–1454.
- Strippoli GFM, Craig JC. Sunset for statins after AURORA? *N Engl J Med* 2009;360:1455–1457.

- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Citrátová a jiná antikoagulace u nemocných s jaterním postižením na CRRT

Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009;2:11–19.

V průběhu aplikace kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je potřebná antikoagulační léčba k tomu, aby zajistila filtrační funkci, zamezila srážení krve ve filtru a působila preventivně na ztráty krve v důsledku srážení v mimotělním oběhu. Některé skupiny pacientů s rizikem vzniku akutního poškození ledvin (AKI) jsou zvýšeně ohroženy komplikacemi antikoagulační léčby. Cílem přehledu bylo podat charakteristiku zvláštností pacientů s poškozením jater se zaměřením na poruchy koagulace a také rozbor údajů o bezpečnosti a účinnosti metod antikoagulační léčby u těchto pacientů podstupujících CRRT.

U pacientů s jaterním selháním bývá přítomna zvýšená náchylnost ke krvácivým komplikacím, současně však vznikají i trombotické příhody. U chronického onemocnění jater se tendence ke krvácení obvykle přičítá snížené tvorbě a funkčnímu poruše trombocytů, snížené tvorbě koagulačních faktorů a nedostatku vitamínu K. U pacientů s akutním selháním jater bývá přítomen částečně reverzibilní deficit vitamínu K a snížená agregace destiček. Jako další přídatný mechanismus se může uplatnit diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Antikoagulační metody používané u CRRT jsou následující:

CRRT bez antikoagulancií. Metoda bývá aplikována u pacientů s vysokým rizikem krvácení a následujícími kritérii: počet trombocytů $< 60 \times 10^9/l$, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) > 60 s, INR > 2 , DIC a spontánní krvácení (Bellomo, 1993). Údaje o metodě u pacientů s jaterním selháním jsou nedostatečné.

Proplachy fyziologickým roztokem a prediluce. Metoda proplachů fyziologickým roztokem v periodách 30–60 min s cílem prevence trombotických příhod je jednoduchá, její účinnost u pacientů s jaterním selháním však nebyla prokázána. Podstatou prediluce je snaha snížit viskozitu krve a tím tendenci ke srážení podáním náhradního roztoku před filtrem. Zatímco výsledky klinických studií zabývajících se CRRT u pacientů bez jaterního selhání svědčí ve prospěch této metody, zkušenosti u nemocných s jaterním selháním chybějí.

Citrát. Regionální citrátová antikoagulace (RCA) je považována za vhodnou metodu antikoagulace u pacientů s rizikem krvácení, a to i v případě jaterního selhání (Bagshaw, 2005; Kramer, 2003). Z několika různých protokolů se nejčastěji používá 4% trisodium citrát podávaný před filtrem, méně často do dialyzátu. Citrát uplatňuje svůj antikoagulační účinek chelací ionizovaného vápníku (cílové hodnoty obvykle $< 0,4$ mmol/l), důležitého faktoru v každé ději krevní srážlivosti. Při použití citrátu vzniká riziko hypokalcémie a hypomagnesiémie. S cílem kompenzovat ztráty kalcia filtrem bývá kalcium dodáváno infuzemi do oběhu. Jelikož podáním citrátu dochází rovněž ke zvýšení koncentrací sodíku a cestou metabolizace citrátu rovněž k vzestupu bikarbonátu, je potřeba to zohlednit při volbě náhradního roztoku. Ve většině klinických studií zahrnujících pacienty na CRRT bez jaterního selhání byl pozorován příznivý účinek citrátu na krvácivé projevy, resp. životnost filtru ve srovnání s jinými antikoagulanciemi (zvl.