

Použití statinů i u nemocných s CKD zlepšuje přežívání po infarktu myokardu

Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, for SWEDEHEART. Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. *Kidney Int* 2011;79:997–1004.

Pacienti po akutním infarktu myokardu (AIM) by měli být podle všech dostupných doporučení léčeni statiny z důvodu snížení rizika recidivy AIM, ale i jiných kardiovaskulárních (KV) komplikací, jako jsou cévní mozkové příhody (CMP) či náhlá srdeční smrt. Pokud se u této skupiny nemocných současně vyskytuje chronické renální onemocnění (CKD), je riziko těchto komplikací výrazně zvýšeno a roste exponenciálně v závislosti na zhoršování renální funkce. Ani nemocní po transplantaci ledviny nejsou vyjmuti z tohoto zvýšeného rizika. I když mají dobrou funkci transplantované ledviny, podílí se na zvýšeném KV riziku podávání imunosupresivní terapie či přetrvávající anémie.

Ačkoli již existuje řada *post hoc* analýz renomovaných studií, které prokazují pozitivní účinek statinů u nemocných po AIM trpících současně mírně či středně těžce sníženou renální funkcí, je s podivem, že v obecné lékařské populaci stále panuje obava z jejich podávání v této situaci (Shepherd, 2008; Tonelli, 2004). O něco méně informací o léčbě statiny je u nemocných s těžkou renální nedostatečností nebo u nemocných podstupujících dialyzační léčbu. Cílem komentované studie bylo zmapovat používání statinů v sekundární prevenci AIM u velké kohorty nemocných ve Švédsku.

Do sledování bylo zařazeno celkem 42 814 nemocných, kteří prodělali AIM v období 2003–2006 a kteří byli zařazeni do databáze SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies). Podmínkou pro zařazení do studie byla informace o sérové koncentraci kreatininu (S_{kr}) nebo informace o probíhající dialyzační léčbě a současně negativní anamnéza týkající se užívání statinů. Cílem bylo u těchto nemocných zjistit mortalitu z jakékoli příčiny po roce sledování od proběhlého AIM. Aby byla zajištěna korektnost dodávaných dat, monitor studie navštěvoval vybrané nemocnice (každý rok

20 celkem ze 71 dodávajících data), kdy v každé z nich náhodně zkontroloval záznamy od 30–40 nemocných. Shoda mezi daty zadávanými zdravotnickým zařízením do databáze a závěry monitora byla v 95 %. Hodnoty glomerulární filtrace (GF) byly kalkulovány podle vzorce MDRD. Informace o anamnestických datech, např. prodělaná CMP, demence, městnavé srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc či malignita, byly získány z Národního registru pacientů, který zaznamenává informace o diagnózách u všech nemocných, kteří jsou ve Švédsku propouštěni z nemocnice. Údaje o dialyzačním léčení pak byly získány ze Švédského renálního registru a informace o úmrtí a jeho příčině pak z Národního registru úmrtí.

Nemocní zařazení do studie byli rozděleni do pěti skupin podle úrovně renální funkce. Medián eGF byl 73 ml/min (při vyloučení chronicky dialyzovaných nemocných, jichž bylo 178). Čím nižší byla eGF, tím vyšší byl věk nemocných, byla u nich vyšší incidence KV komorbidit, např. diabetu (DM) a hypertenze, a také měli v anamnéze častěji nějaký revaskularizační výkon. V době propuštění bylo léčeno statinem celkem 67,2 % nemocných. Největší procento jich bylo ve skupině s eGF > 90 ml/min (81,2 %), nejméně ve skupině s eGF v rozmezí 15–29 ml/min (28,8 %) a ve skupině nemocných s eGF < 15 ml/min či dialyzovaných (30,7 %). Pozitivní ale bylo, že celkově se v průběhu čtyřletého sledování podíl nemocných léčených statiny zvýšil, a to ve všech skupinách; u skupiny s eGF < 15 ml/min či dialyzovaných to bylo z 22 % v roce 2003 na 36 % v roce 2006. To tedy signalizuje určitý posun v myšlení ošetřujících lékařů, kteří i u nemocných s nízkou eGF podávali statin z důvodu sekundární prevence KV komplikací. Důvodem pro nepodávání statinů u zbylých nemocných je nejspíše skutečnost, že jen u necelé poloviny z nich byly hlášeny hodnoty celkového cholesterolu v době přijetí do nemocnice (46,5 % neléčených mělo uvedenou vstupní hodnotu cholesterolu, zatímco k dispozici byla u 75,3 % nemocných ve větvi léčené statinem; $p < 0,001$). Ti, kteří byli statinem léčeni, měli také vyšší medián LDL cholesterolu v porovnání s neléčenými (3,3 vs. 2,6 mmol/l; $p < 0,001$) a více jich mělo LDL > 2,5 mmol/l (81,8 % léčených vs. 56,4 % neléčených).

Celková mortalita po roce od propuštění z nemocnice byla nejvyšší u nemocných s eGF < 30 ml/min, kteří současně nebyli léčeni statinem (47 %). Rozdíl v mortalitě mezi skupinami léčenými a neléčenými statinem v neadjustované regresní analýze byl signifikantní (5,0 % vs. 23,9 %; $p < 0,001$). Terapie statinem redukovala o 37 % celkové riziko úmrtí (HR 0,63; 95% IS 0,58–0,68; $p < 0,001$). Přestože podávání statinu významně klesalo u nemocných se sníženou eGF, bylo možné prokázat, že i u nemocných s CKD byla terapie statinem spojena s lepším přežíváním. U nemocných s eGF > 90 ml/min bylo riziko úmrtí oproti neléčeným sníženo o 47 % (HR 0,53; 95% IS 0,41–0,67; $p < 0,001$), u nemocných s eGF v rozmezí 60–89 ml/min bylo riziko úmrtí sníženo o 40 % (HR 0,60; 95% IS 0,52–0,68; $p < 0,001$), u nemocných s eGF v rozmezí 30–59 ml/min bylo riziko úmrtí sníženo o 33 % (HR 0,67; 95% IS 0,60–0,76; $p < 0,001$). Z terapie statinem profitovali ještě i nemocní s eGFR v rozmezí 15–29 ml/min (riziko úmrtí sníženo o 28 %; HR 0,72; 95% IS 0,56–0,94; $p = 0,016$). U skupiny nemocných s eGF < 15 ml/min a dialyzovaných pak rozdíl mezi léčenými a neléčenými z hlediska celkové mortality již nebyl signifikantní (HR 1,16; 95% IS 0,76–1,67).

Závěrem autoři tedy konstatují, že podávání statinů nemocným po AIM, kteří mají současně CKD stadia 1–4, je spojeno s lepším celkovým přežíváním nemocných po roce od propuštění z nemocnice. U nemocných s CKD 5 a 5D tento účinek prokázán nebyl.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je velkým přínosem zejména proto, že na poměrně velkém souboru nemocných po AIM ukazuje, že podávání statinů u nich snižuje významným způsobem celkovou mortalitu, a to i za situace, že mají značně sníženou renální funkci (CKD 1–4). Podobně jako jiné studie u dialyzovaných nemocných však neprokázala tento účinek u skupiny nemocných s CKD 5 a 5D. Ve studii 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Study) byla dokonce terapie statinem u dialyzovaných diabetiků spojena se zvýšeným výskytem CMP, ve studii AURORA pak u skupiny léčené statinem byl vyšší výskyt hemoragických CMP (Wanner, 2005; Fellstrom, 2009). Ani studie SHARP (srovnání kombinace simvastatin 20 mg + ezetimib 10 mg s placebem u nemocných s různými stupni CKD i na dialýze) neprokázala pozitivní vliv podávání kombinace léčby na snížení incidence AIM a úmrtí na ICHS. Nedostatečný účinek statinů na snížení celkové a KV mortality u dialyzované populace je vysvětlován tím, že u těchto nemocných se na cévních změnách podílí spíše mediokalcinóza než ateroskleróza, a dále že velká většina úmrtí je u nich způsobena náhlou smrtí v důsledku arytmií vyvolaných iontovými změnami (nejčastěji v prvních 24 hodinách po dialýze).

Studie u nemocných s CKD 1–3 naopak vesměs ukazují, že terapie statiny je bezpečná a spojená s poklesem celkové, ale především KV mortality v průměru o 20–35 %. Studie u nemocných s CKD 4 a CKD 5 (nedialyzovaných) ale chybí, a v tomto ohledu je proto komentovaný článek velmi cenný.

Z komentované studie však jednoznačně nevyplývá, zda snížení celkové mortality u léčených nemocných je dáno poklesem celkového (či LDL) cholesterolu, či pleiotropním účinkem statinů nezávislým na poklesu koncentrace cholesterolu. Kompletní data o lipidovém spektru nebyla totiž dostupná až u třetiny pacientů (častěji pak u těch se sníženou GF), takže z tohoto pohledu nelze údaje považovat za reprezentativní! Určitý trend ale lze vypožorovat v tom, že statiny byly preskribovány zejména těm nemocným, kteří měli vstupně vyšší hodnoty celkového (či LDL) cholesterolu, a tudíž byli ve vyšším riziku.

Dalším velkým nedostatkem studie je skutečnost, že se autoři ve své analýze nezaměřili také na posuzování nežádoucích účinků podávání statinů, které jsou u nemocných s těžšími formami CKD popisovány častěji. Hlavním důvodem je nejspíše skutečnost, že data byla získávána retrospektivně z různých národních registrů, které poskytují jen omezená data a informace o hodnotách jaterních testů či dokonce myoglobinu.

Dyslipidémie u nemocných s CKD má lehce odlišné rysy od dyslipidémie u běžné populace. Běžným jevem zde bývá snížení HDL cholesterolu a vzestup VLDL a triglyceridů, zatímco celkový cholesterol a LDL cholesterol bývají normální či jen lehce zvýšené. Jiná situace je u nemocných po transplantaci ledviny, u nichž bývají kromě snížení HDL cholesterolu ostatní složky lipidového spektra zvýšeny. Vzhledem k tomu, že podávání statinů může být

u nemocných s CKD spojeno se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků, zejména elevace jaterních testů a rabdomyolýzy, doporučuje KDOQI redukovat dávku statinů u nemocných s CKD 4 a 5 na 50% dávky podávané u populace bez CKD. Celkové dávky statinů, které lze podávat u jednotlivých nemocných tedy závisejí na: eGF, konkomitantní medikaci (interakce na úrovni cytochromu P-450) a metabolismu daného statinu. Doporučené dávky jednotlivých statinů v závislosti na úrovni CKD jsou uvedeny s tabulce.

Literatura

- 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.
- 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, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
- Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
- Olyaei A, Greer E, Santos RD, Rueda J. The efficacy and safety of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors in chronic kidney disease, dialysis and transplant patients. *CJASN* 2011; ePress on March 10, 2011.

Doporučené dávky vybraných statinů v závislosti na úrovni CKD				
Účinná látka (dávky v mg)	Stupeň CKD			
	1 a 2	3	4 a 5	Transplantovaní
Atorvastatin	10–80	10–80	10–80	10–20
Fluvastatin	20–80	20–80	10–80	10–40
Pravastatin	20–80	20–40	10–20	10–40
Rosuvastatin	10–40	10–20	5–10	5
Simvastatin	20–80	10–40	10–20	5–20

Zdroj: Olyaei et al., 2011.