

## Předepisování kyseliny acetylsalicylové hemodialyzovaným nemocným: výsledky studie DOPPS

Éthier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, Gillespie BW, Young EW. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602–611.

Úmrtí na kardiovaskulární příčiny zůstává u dialyzovaných nemocných nejčastější příčinou smrti. Podle amerického registru renálních onemocnění z roku 2003 byla na 1 000 pacientů-roků srdeční zástava příčinou úmrtí v 51,9 případů, akutní infarkt myokardu (AIM) v 19,9 a cévní mozková příhoda (CMP) u 12,3 případů. V době zahájení dialyzačního léčení má zhruba 30 % nemocných vstupujících do léčby známky ischemické choroby srdeční (ICHS), 14 % pacientů má příznaky cévního onemocnění periferních tepen a 9 % pacientů trpí klinickými symptomy cerebrovaskulárního onemocnění. Pravděpodobnost, že nemocný v prvním roce dialyzačního léčení zemře na akutní infarkt myokardu je 41 %, což je zhruba dvojnásobek v porovnání s jinými příčinami. Všechna tato data nás tedy vedou k tomu, abychom nemocným podávali preventivní terapii, která by tato čísla snižovala. Mezi tato opatření v běžné populaci patří antitrombotická, resp. protidestičková terapie, která v sekundární prevenci snižuje pravděpodobnost opakování příhody až o 30 %. V metaanalýze nemocných léčených kyselinou acetylsalicylovou po dobu dvou let došlo k poklesu rizika úmrtí u nemocných po cévních příhodách

(AIM, CMP a transitorních ischemických atakách – TIA) o 36/1 000 pacientů a u vysoce rizikové populace (bez prodělané cévní příhody) k poklesu o 22/1 000 pacientů (Antiplatelet Trialists' Collaboration). Kyselina acetylsalicylová se ukázala být přínosnou také v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u vysoce rizikových skupin (Eidelman et al., 2006). Z těchto důvodů se subanalýza velké multicentrické studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (Young et al., 2000; Pisoni et al., 2004) zabývala vyhodnocováním terapie kyselinou acetylsalicylovou u chronicky dialyzovaných nemocných.

Studie DOPPS I zahrnovala 16 471 hemodialyzovaných nemocných ze sedmi zemí (307 center; 1996–2001), DOPPS II pak sledovala 11 849 nemocných z 319 center a 12 zemí (probíhala v letech 2002–2004). Užívání kyseliny acetylsalicylové či jiných léků inhibujících funkci trombocytů bylo vyhledáváno z dokumentace nemocných a aktualizováno každé čtyři měsíce.

Celkově bylo zjištěno, že ve studii DOPPS I byly kyselina acetylsalicylová či jemu podobné léky předepisovány méně často než ve studii DOPPS II. Nejméně to bylo v Japonsku, kde byla kyselina acetylsalicylová použita jen asi u 7,9 % nemocných, nejvíce ve Velké Británii, kde se v DOPPS I její preskripce pohybovala kolem 35,6 %. Průměr ve všech zemích byl u kyseliny acetylsalicylové 19,3 %. V Japonsku a Španělsku se častěji předepisovaly jiné typy antiagregační léčby než aspirin. Celkem tedy byla antiagregační léčba použita u 26,8 % nemocných. Ve studii DOPPS II pak byla kyselina acetylsalicylová ordinována u 14,2 % nemocných v Japonsku a 40,6 % v Austrálii, celkově pak jakákoli antiagregační léčba u 40 % nemocných.

Prevalence předepisování kyseliny acetylsalicylové v závislosti na diagnóze a komorbiditách byla také vyšší ve studii DOPPS II.

Zde byla kyselina acetylsalicylová podávána až u 51,8 % nemocných s anamnézou IM, u 39,3 % nemocných se známkami ICHS, u 35,6 % nemocných s chronickým srdečním selháním a u 38,2 % nemocných s anamnézou cerebrovaskulární aterosklerózy. Prediktivními faktory pro častější preskripci kyseliny acetylsalicylové byly jednak starší věk, mužské pohlaví, diabetes mellitus a komorbidity, jako ICHS, hypertenze, anamnéza cerebrovaskulárního a periferního cévní onemocnění. Naopak méně častěji byl aspirin předepisován Afroameričanům, nemocným s anamnézou krvácení do GIT, s neurologickými onemocněními a HIV pozitivním jedincům.

Výsledky studie nebyly ale nikterak povzbudivé. Podávání kyseliny acetylsalicylové, bohužel, nemělo žádný vliv na snížení celkové mortality či počtu hospitalizací. Jeho podávání snížilo riziko vzniku cévní mozkové příhody o 18 % celkově a o 11 % u skupiny nemocných se známým cerebrovaskulárním onemocněním (RR 0,82;  $p < 0,01$ ), a nemělo žádný vliv na výskyt TIA. Naopak negativní dopad (a tedy zvýšenou incidenci) mělo podávání kyseliny acetylsalicylové na výskyt všech srdečních příhod (RR 1,08;  $p < 0,01$ ), a zvláště pak akutního infarktu myokardu (RR 1,21;  $p < 0,01$ ). Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt krvácivých komplikací po aplikaci kyseliny acetylsalicylové, jako krvácení do GIT či subdurální hematom. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi pohlavími v riziku vývoje kardiovaskulárních příhod. Tato data se nezměnila ani za situace, že se do celkového počtu nemocných započítali i ti, kteří dostávali jinou antiagregační léčbu než kyselinu acetylsalicylovou (především ticlopidin, užívaný hlavně v Japonsku).

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Navzdory zásadám léčby, které jsou doporučovány v běžné populaci a které do sekundární prevence akutního infarktu myokardu zahrnují spolu s beta-blokátory, inhibitory ACE a statiny i kyselinu acetylsalicylovou, byla předepisována v obou studiích jen u 19, resp. 30 % dialyzovaných nemocných (McCullough et al., 2002; Berger et al., 2003). Na dialyzované nemocné lze pohlížet jako na každého jiného pacienta a navíc by se měl vzít v úvahu fakt, že chronická renální insuficience je sama o sobě rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, často ještě potencovaná přítomností mikro- či makroalbuminurie. Ještě větší riziko lze očekávat, pokud je nemocný současně i diabetik. Americká diabetologická společnost doporučuje všechny diabetiky v dialyzačním programu léčit kyselinou acetylsalicylovou, pokud nemají zjevné kontraindikace pro tuto léčbu (Diabetes Care, 2000). Přesto ve studii DOPPS II byla kyselina acetylsalicylová předepsána jen u 36 % diabetiků! Na druhou stranu je povzbudivé, že počet nemocných, užívajících kyselinu acetylsalicylovou, se mezi studiemi DOPPS I a DOPPS II (tedy mezi roky 2001 a 2004, kdy byly ukončeny) výrazně zvýšil.*

*Hlavním důvodem, proč nefrologové dosud asi nebyli ochotni předepisovat dialyzovaným nemocným kyselinu acetylsalicylovou ve větší míře, byl fakt, že chyběla silná data pro jeho pozitivní efekt a že se současně obávali většího rizika krvácení do GIT. Řada studií tento předpoklad ale nepotvrdila, ať již šlo o studii s kyselinou acetylsalicylovou jako prevencí trombózy AVF (Kaufman et al., 2000), či léčbu akutního stadia po AIM (McCullough et al., 2002; Berger et al., 2003).*

*Z našeho pohledu je trochu překvapivé, že se antiagregační léčba u dialyzovaných nemocných předepisovala v tak malém procentu případů, zejména ve studii DOPPS I, a že se mezi důvody preskripcie kyseliny acetylsalicylové neobjevila ochrana arterio-venózní fistule (AVF) před trombotickým uzávěrem. Navíc analýza studie DOPPS*

*z pohledu podávání kyseliny acetylsalicylové jako prevence trombózy AVF jednoznačně ukázala její pozitivní efekt na udržení průchodnosti AVF. Určitým vysvětlením může být fakt, že v některých zemích (především v USA) se mnohem častěji používá jako cévní přístup centrální žilní katétr, nikoli AVF. Nemocní z USA představovali významné procento pacientů v obou studiích (kolem 40 %), nicméně zde bylo i velké zastoupení pacientů z evropských zemí, kde lze předpokládat podobný způsob péče jako u nás. Částečné vysvětlení lze hledat také v rozdílném riziku kardiovaskulárních komplikací a výskytu diabetu v závislosti na etniku (výrazně menší zastoupení těchto diagnóz je např. v Japonsku). Navíc právě v Japonsku (a částečně i ve Španělsku) se mnohem častěji jako prevence trombózy AVF předepisoval ticlopidin, zřejmě pro jeho kratší poločas, a tedy rychlejší možnost úpravy případných komplikací po jeho vysazení. Současně až do roku 2002 nebyla v Japonsku kyselina acetylsalicylová hrazena zdravotními pojišťovnami v indikaci prevence trombotických komplikací (v této indikaci byl hrazen jen ticlopidin a clopidogrel), což jistě do značné míry ovlivnilo jeho preskripci. Navíc není jasné, jak velké procento nemocných kyselinu acetylsalicylovou užívalo, aniž se to objevilo v databázi, jelikož jde o volně prodejný lék, a tudíž někteří z nich jeho užívání nemuseli mít ve zdravotnické dokumentaci zaznamenáno.*

*Ačkoli byla očekávána mnohem příznivější data z pohledu celkové i kardiovaskulární mortality, byly výsledky studie dosti překvapivé. Zarážející je hlavně zjištění nepříliš velkého, nicméně statisticky významného zvýšení rizika úmrtí na AIM či srdeční příhody celkově. Vysvětlení není jednoduché. Jednak to může být fakt, že nemocní vstupující do dialyzačního léčení již s kyselinou acetylsalicylovou měli větší kardiovaskulární riziko (měli za sebou nějakou cévní příhodu, pro kterou ji dostávali) v porovnání s těmi, jimž byla kyselina acetylsalicylová podána teprve v době zahájení studie. Určitou roli zde může hrát i skutečnost, že u řady dialyzovaných nemocných (především diabetiků) může mít ICHS asymptomatický průběh, a tím není onemocnění rozpoznáno včas a první manifestací může být až fatální AIM či náhlá smrt. Z vlastní zkušenosti jistě známe i určitý „liknavější“ přístup intervenčních kardiologů k řešení této problematiky u dialyzovaných pacientů, především staršího věku.*

*Spekuluje se i o tom, že dialyzovaní nemocní jsou méně citliví na antitrombotický účinek kyseliny acetylsalicylové, což může do značné míry být ovlivněno urémií a faktory s ní spojenými. Na druhou stranu kyselina acetylsalicylová pozitivně ovlivňuje některé prozánětlivé cytokiny a snižuje hladinu CRP, což jsou faktory zvyšující kardiovaskulární mortalitu. Nabízí se tedy otázka, zda k zajištění potřebného účinku kyseliny acetylsalicylové u dialyzované populace není potřeba vyšších dávek, než jsou doporučovány v běžné populaci. Tento předpoklad by bylo ale nutné ověřit v dalších studiích.*

*Závěrem lze tedy říci, že podávání kyseliny acetylsalicylové jako prevence kardiovaskulárních komplikací u dialyzovaných nemocných je kontroverzní. Kde má ale svoje nepochybné místo, je v prevenci cévních mozkových příhod a v prevenci trombotických uzávěrů AVF.*

## Literatura

- American Diabetes Association: aspirin therapy in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S61-S62.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration: collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-208.
- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SE, Hennekens GH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-2010.
- McCullough PA, Sandberg KR, Borak S, et al. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002;144:226-232.

Kaufman JS. Antithrombotic agents and the prevention of access thrombosis. *Semin Dial* 2000;13:40–46.

Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S7–15.

Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; Suppl 74:S74–81.