

Studie SHARP: simvastatin + ezetimib versus placebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al., on behalf of the SHARP investigators. The effect 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, 377:2181–2192.

SHARP Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9 438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010;160:785–794.

Snížením cholesterolu pomocí statinů u pacientů s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí klesá riziko infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a potřeba koronárních revaskularizací. Vliv statinů na kardiovaskulární prognózu u dosud nedialyzovaných pacientů se středně pokročilým až závažným onemocněním ledvin dosud nebyl studován, studie u hemodialyzovaných pacientů proběhlé do dnešní doby (4D, AURORA) pozitivní vliv statinů na kardiovaskulární morbiditu neprokázaly. Studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) se zabývala účinností a bezpečností kombinované léčby simvastatinem a ezetimibem u širokého spektra pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin.

Šlo o randomizovanou, dvojitě slepou studii, které se zúčastnila nefrologická pracoviště z 16 zemí Evropy, Asie, Severní Ameriky a Austrálie. Celkem do ní bylo zařazeno 9 270 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, 3 023 osob na dialýze, 6 247 nemocných dosud nedialyzovaných. V anamnéze pacientů se nesměly vyskytovat infarkt myokardu (IM) ani koronární revaskularizace. Další podmínkou bylo, že jejich ošetřující lékaři u nich nepovažovali statiny za jednoznačně indikované ani jednoznačně kontraindikované. První pacienti byli zařazeni v srpnu 2003, poslední v srpnu 2006. V úvodu byli pacienti randomizováni do tří větví (simvastatin 20 mg + ezetimib 10 mg vs. simvastatin 20 mg vs. placebo v poměru 4 : 1 : 4). Po roce byli pacienti ze simvastatinové větve znovu randomizováni buď k aktivní kombinované léčbě, nebo k placebo. Kontroly pacientů po randomizační návštěvě se prováděly po dvou a šesti měsících, a následně každých šest měsíců. Minimální doba sledování trvala čtyři roky. Primárním sledovaným parametrem byla první velká kardiovaskulární příhoda (nefatální IM nebo koronární smrt, nehemoragická cévní mozková příhoda nebo jakákoli tepenná revaskularizace). Příhody byly na základě kopií originální dokumentace posouzeny centrálně lékaři, kteří se

nepodíleli na sledování pacientů. Všechny analýzy byly založeny na záměru léčit (intention to treat). Hlavním sponzorem studie se stala firma Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, která se ale nepodílela na sběru, hodnocení ani publikaci dat.

K užívání simvastatinu s ezetimibem bylo randomizováno 4 193 pacientů, 1 054 k užívání simvastatinu a 4 191 k placebo. Po prvním roce byli přežívající pacienti ze simvastatinové větve znovu randomizováni a výsledkem bylo 4 650 pacientů v aktivní větvi a 4 620 pacientů na placebo. Randomizace k simvastatinu s ezetimibem vedla ve srovnání s placebem k rozdílu v LDL cholesterolu, jež u pacientů přežívajících na konci studie činil 0,85 mmol/l při zhruba dvoutřetinové complianci během průměrné doby sledování v délce 4,9 roku. To vedlo ke snížení velkých aterosklerotických příhod o 17 % (526 [11,3 %] v aktivní větvi proti 619 [13,4 %] na placebo; $p = 0,021$). V aktivní větvi bylo nesignifikantně méně infarktů nebo koronárních úmrtí (213 [4,6 %] vs. 230 [5,0 %]; $p = 0,37$) a signifikantně méně nekrvácivých cévních mozkových příhod (131 [2,8 %] vs. 174 [3,8 %]; $p = 0,01$) a tepenných revascularizací (284 [6,1 %] vs. 352 [7,6 %]; $p = 0,0036$). Hodnocení v podskupinách nemělo většinou dostatečnou statistickou sílu, ale nebylo prokázáno, že by se v některé podskupině výsledky lišily od výsledků celkových. Zvýšení rizika myopatie se vyskytlo v poměru pouze dva případy na 10 000 léčených a rok (0,2 % vs. 0,1 %). Nebylo prokázáno zvýšené riziko hepatitidy, žlučových kamenů, nádorových onemocnění ani nevasculárních úmrtí.

Studie sledovala i potenciální ovlivnění progresu renálního onemocnění. U 6 247 pacientů, kteří v době randomizace ještě nebyli dialyzováni, se neprokázalo snížení rizika zahájení dialýzy nebo transplantace (1 057 [33,9 %] vs. 1 084 [34,6 %]; $p = 0,41$), terminálního selhání ledvin nebo smrti (1 477 [47,4 %] vs. 1 513 [48,3 %]; $p = 0,34$) a terminálního renálního selhání nebo zdvojnásobení hodnoty bazálního kreatininu (1 190 [38,2 %] vs. 1 257 [40,2 %]; $p = 0,09$).

V rámci hodnocení byly porovnány i výsledky získané u nefrologických pacientů ve čtyřech dosud proběhlých studiích: 4D (März et al. 2011; Wanner et al., 2005), ALERT (Holdaas et al., 2003), AURORA (Fellström et al., 2009) a SHARP, a jejich kombinovaný výsledek s metaanalýzou 23 dalších studií (Baigent et al., 2005; Baigent et al., 2010). Důležité je zejména zjištění, že výsledky se u pacientů s postižením ledvin významně neliší od ostatní studované populace. Jedinou výjimku tvoří úmrtí z kardiovaskulárních příčin, kde měly statiny u studovaných renálních pacientů menší účinnost a rozdíl se blížil statistické významnosti ($p = 0,05$).

Závěr autorů: snížení koncentrace LDL cholesterolu podáváním 20 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu bezpečně snížilo incidenci velkých aterosklerotických příhod u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

**MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.,
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Výsledky studie SHARP byly odbornou veřejností napjatě očekávány. Pro pacienty bez chronického renálního onemocnění byl příznivý vliv statinů na kardiovaskulární prognózu prokázán a opakovaně potvrzen mnoha studiemi. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin a zejména pacienti dialyzovaní jsou výrazně více ohroženi kardiovaskulárními onemocněními než běžná populace, a potřeba preventivních a léčebných opatření je u nich tedy daleko vyšší. Použití statinů stejným způsobem jako u pacientů bez onemocnění ledvin však v jejich případě naráží na některá úskalí:

1. *Patogeneze kardiovaskulárních příhod je odlišná. Zatímco v běžné populaci jednoznačně převažuje ateroskleróza, kde je snížení LDL cholesterolu pomocí statinů velmi přínosné, u nefrologických pacientů se ve velké většině uplatňují jiné mechanismy, například mediokalcinóza, hypertrofie levé komory, arytmie a srdeční selhání. V tomto směru studie SHARP jednoznačně prokázala účinek dlouhodobého snížení LDL cholesterolu i u těchto pacientů. Při porovnání s jinými dosud publikovanými statinovými studiemi v běžné populaci je snížení rizika v poměru k poklesu koncentrace cholesterolu zhruba stejné jako u jiných souborů nemocných. Ve studii 4D přinesla léčba atorvastatinem užitek pouze pacientům s nejvyšším kvantilem LDL cholesterolu > 3,86 mmol/l (März et al., 2011); ve studii SHARP byl vliv kombinace simvastatin-ezetimib na kardiovaskulární morbiditu významný, přestože průměrná vstupní koncentrace LDL cholesterolu byla ve studii SHARP podstatně nižší, a to 2,78 mmol/l.*
2. *U pacientů s normální renální funkcí je snížení rizika vaskulárních příhod přímo úměrné snížení koncentrace LDL cholesterolu. Vyšší dávky statinů vedou k dalšímu snížení hodnot cholesterolu i rizika, i když k výsledkům mohou přispívat i jejich pleiotropní účinky. Pacienti s renální insuficiencí mají vyšší riziko myopatie indukované statiny a většina výrobců doporučuje pacientům s clearancí kreatininu < 0,5 ml/s podávat pouze nejnižší dávky a zvyšovat je jen s velkou opatrností. Rozpor mezi těmito dvěma požadavky se autoři studie SHARP pokusili překonat podáváním nízké dávky simvastatinu v kombinaci s ezetimibem. Toto konkrétní rozhodnutí bylo jistě částečně dáno i volbou sponzora studie, ale ukázalo se jako správné a terapie byla jak účinná (rozdíl mezi aktivní a neaktivní léčbou 0,85 mmol/l i při pouze dvoutřetinové complianci), tak i bezpečná (viz dále). Přidání ezetimibu k statinu je z hlediska snížení koncentrace LDL cholesterolu prokazatelně účinnější než zvojnásobení dávky příslušného statinu (Mikhailidis et al., 2011). Studie hodnotící klinické parametry však nejsou k dispozici, s výjimkou studie SEAS u pacientů se stenózou aorty, kde primárním výsledkem byla progresse aortální stenózy, nikoliv kardiovaskulární příhody. I zde však bylo zaznamenáno jejich signifikantní snížení (Rossebø et al., 2008).*
3. *Pacienti s renální insuficiencí jsou obecně považováni za rizikovější z hlediska nežádoucích účinků statinů. Kromě již zmíněné myopatie se v předcházejících studiích objevil vyšší výskyt cévní mozkové příhody. Na podkladě analýzy studie SEAS byla vyslovena i hypotéza, že ezetimib může představovat vyšší riziko karcinomu (Rossebø et al., 2008). Žádné z těchto rizik studie SHARP nepotvrdila. Zvýšení rizika myopatie představovalo pouze dva případy na 10 000 léčených a rok léčby a nebylo statisticky významné, stejně tak nebylo významně zvýšeno riziko rabdomyolýzy. To samozřejmě nevylučuje možnost, že u vyšších dávek statinu by tomu mohlo být jinak a pacienti by skutečně mohli být ohroženi více. Riziko mozkové hemoragie nebylo u aktivní terapie vyšší a riziko nekrvácivé cévní mozkové příhody dokonce významně pokleslo. U pacientů zařazených do studie byly pečlivě sledovány i všechny případy malignit a celkové riziko ani riziko onemocnění nějakou konkrétní malignitou nebylo zvýšené.*

Studie SHARP tedy definitivně potvrdila, že snížení LDL cholesterolu je pro pacienty s chronickým renálním onemocněním stejně přínosné jako pro jiné skupiny nemocných. V rozsáhlých metaanalýzách bylo prokázáno, že snížení kardiovaskulárního rizika závisí na celkovém snížení LDL cholesterolu, bez ohledu na jeho bazální úroveň. Účinek je tím větší, čím větší bylo vstupní riziko sledované populace (Baigent et al., 2010). Renální insuficience je nepochybně

významným rizikovým faktorem aterosklerózy, na druhé straně však pacienti vstupující do studie SHARP měli průměrný LDL cholesterol v normě a v jejich anamnéze se nevyskytovaly infarkt myokardu ani koronární revaskularizace. Lze tedy předpokládat, že u ohroženějších pacientů by přínos terapie simvastinem/ezetimibem mohl být ještě významnější. Bylo také prokázáno, že léčba kombinací simvastatin/ezetimib je i pro pacienty s chronickou renální insuficiencí bezpečná a nezvyšuje riziko nekardiálních úmrtí ani malignit.

Některé otázky přesto studie nemohla zodpovědět. Studie SHARP nezahrnovala pacienty po transplantaci ledviny. Pro podskupinu dialyzovaných pacientů neměla studie dostatečnou statistickou sílu. Nebylo však prokázáno, že by se účinek u dialyzovaných pacientů statisticky významně lišil od nedialyzovaných pacientů a v přepočtu na 1 mmol/l snížení LDL cholesterolu bylo snížení rizika podobné. Většina nemocných zařazených do dialyzačního programu má však v dnešní době v anamnéze léta až desetiletí progresu svého nefrologického onemocnění. Chceme-li tedy ovlivnit jejich kardiovaskulární prognózu, pak bychom jim na základě výsledků studie SHARP měli poskytnout léčbu co nejdříve, což znamená nejpozději ve stadiu chronické renální insuficience. To znovu podtrhuje důležitost včasné diagnózy a dispenzarizace pacientů s chronickým renálním onemocněním.

Literatura

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.

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

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.

März W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1316–1325.

Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1191–1210.

Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.

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.