

Pravastatin snižuje kardiovaskulární riziko u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin a normální až středně sníženou funkcí ledvin

Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.

Statiny mají prokazatelný vliv na snížení kardiovaskulárního rizika jak u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním (v sekundární prevenci), tak i u osob bez předchozí historie kardiovaskulárního onemocnění (v primární prevenci), a to i u osob, nediabetiků i diabetiků s průměrnými hodnotami cholesterolu v séru. Vliv léčby statiny na kardiovaskulární prognózu pacientů s chronickým selháním ledvin ale zůstává stále nejasný.

V komentované studii využili autoři dostupná data týkající se pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin definovaným jako a) glomerulární filtrace kalkulovaná dle studie MDRD v rozmezí 1,0–1,49 ml/s/1,73 m² s proteinurií, nebo b) glomerulární filtrace nižší než 1,0 ml/s/1,73 m², kteří byli léčeni cca pět let 40 mg pravastatinu nebo placebem v rámci jedné ze tří velkých pravastatinových studií: WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study – Shepherd et al., 1995), CARE (Cholesterol and Recurrent Events – Sacks et al., 1996) a LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease – 1998). Studie WOSCOPS byla primárně preventivní studie, do které byli zařazeni pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem bez předchozí anamnézy infarktu myokardu, CARE a LIPID byly sekundárně preventivní studie u pacientů s prokázaným koronárním onemocněním a průměrnými koncentracemi cholesterolu. Maximálně tolerované hodnoty kreatininu v séru pro zařazení do studií WOSCOPS, CARE a LIPID byly cca 150 μmol/l, resp. 210 μmol/l, resp. 400 μmol/l. Ve studii WOSCOPS nebyla vyšetřována proteinurie, chronické onemocnění ledvin zde proto mohlo být definováno jen poklesem kalkulované glomerulární filtrace pod 1 ml/s. Dle přítomnosti diabetu a chronického onemocnění ledvin bylo 19 737 pacientů rozděleno do čtyř skupin: 1) pacienti s chronickým onemocněním ledvin bez diabetu (4 099 pacientů – 20,8 %); 2) pacienti s diabetem bez známek chronického onemocnění ledvin (873 pacientů – 4,4 %); 3) pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin (571 pacientů – 2,9 %); 4) pacienti bez diabetu a známek chronického onemocnění ledvin (14 194 pacientů – 71,9 %). Střední hodnota glomerulární filtrace u pacientů s chronickým onemocněním ledvin byla 0,93 ml/s, zhruba polovina pacientů tedy

měla stadium 2 (kalkulovaná glomerulární filtrace 60–89 ml/min/1,73 m²) a zhruba polovina pacientů měla stadium 3 (kalkulovaná glomerulární filtrace 30–59 ml/min/1,73 m²) chronického onemocnění ledvin dle klasifikace National Kidney Foundation.

Riziko vzniku primárního složeného parametru (infarktu myokardu, koronární smrti nebo perkutánní či chirurgické revaskularizace) bylo nejnížší u pacientů bez diabetu a chronického onemocnění ledvin (15 %), středně vysoké u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin (18,6 %) nebo diabetiků bez chronického onemocnění ledvin (21,3 %) a nejvyšší u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin (27 %). Pravastatin snížil relativní riziko primárního složeného parametru ve všech skupinách srovnatelným způsobem (cca o 25 %). Vzhledem k vyššímu absolutnímu riziku u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin byla absolutní redukce rizika nejvyšší u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin (o 6,4 %) a nejnížší u nediabetiků bez chronického onemocnění ledvin (o 3,5 %).

Dle autorů by na základě této retrospektivní analýzy tří velkých statinových studií měly být všichni pacienti s diabetem a/nebo chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2 nebo 3 léčeni statiny. U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (chronické onemocnění ledvin stadium 4 a 5) jsou dle autorů nutné další studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie představuje retrospektivní analýzu kardiovaskulárního rizika a jeho ovlivnění statiny u velké podskupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin a/nebo diabetem vzniklé spojením dat ze tří velkých statinových studií s pravastatinem (WOSCOPS, CARE a LIPID) s velmi podobně definovanými sledovanými parametry a se stejnou podávanou dávkou pravastatinu (40 mg).

Takováto analýza má pochopitelně řadu problémů. Definice chronického onemocnění ledvin nebyla v různých studiích stejná (nemožnost zařadit pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 2 ze studie WOSCOPS, kde nebyla sledována proteinurie). Byla spojena data ze studií primárně i sekundárně preventivních. Obvyklou nevýhodou analýzy podskupin pacientů s chronickým onemocněním ledvin z velkých kardiologických studií je nedostatek pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí (CKD 4) a chronickým selháním ledvin (CKD 5), protože tito pacienti nebyli do těchto studií zařazováni (viz výtazovací kritéria diskutovaných studií výše). Informace o intra-individuální variabilitě sérové koncentrace kreatininu (odlišení akutního zhoršení renální funkce od chronické renální insuficience) není k dispozici, informace o vývoji renální funkce (s potenciální změnou úrovně kardiovaskulárního rizika) v průběhu sledování jsou zpravidla omezené nebo žádné.



Analýza potvrdila vyšší kardiovaskulární riziko jak u diabetiků, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s mírně nebo středně těžce sníženou (kalkulovanou) glomerulární filtrací a srovnatelný vliv pravastatinu na redukci kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů. Absolutní přínos pravastatinu je tedy u pacientů s diabetem a/nebo chronickým onemocněním ledvin zřejmě větší než u nediabetiků s normální renální funkcí. U pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin by měl být přínos terapie statiny největší.

Nedávno publikované výsledky studie 4D (Wanner et al., 2005) ale u dialyzovaných diabetiků příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární prognózu neprokázaly. I když příčiny nejsou jasné, bylo navrženo několik možných vysvětlení: určení kardiovaskulární příčiny smrti je u dialyzovaných pacientů obtížnější než v běžné populaci, kardiovaskulární mortalita je ovlivněna faktory souvisejícími s intermitentním charakterem hemodialyzační léčby (iontové dysbalance, volumové změny, vysoké zastoupení chronického srdečního selhání v důsledku převodnění), patogeneze chronických kardiovaskulárních změn u dialyzovaných pacientů je pravděpodobně odlišná od běžné populace (např. vliv anémie, oxidačního stresu, poruch kalciumfosfátového metabolismu), zahajovat terapii statiny až u dialyzovaných pacientů může být pozdě (změny jsou již ireverzibilní a na terapii neodpovídají), statiny mohou mít různý vliv na riziko akutních příhod v různých cévních řečištích (nevysvětlený vzestup počtu cévních mozkových příhod u pacientů léčených atorvastatinem ve studii 4D). S napětím jsou očekávány výsledky další velké statinové studie AURORA u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků).

Není vyloučeno, že statiny sice mají u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2 až 3 na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu stejný relativní a větší absolutní vliv než u zdravých osob, ale že u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků) již kardiovaskulární riziko nesnižují. Otázkou tedy je, kde je hranice možného příznivého účinku statinů, tedy jak pozdě může být zahájena léčba statiny, aby byla ještě efektivní. S odpovědí na tuto otázku je nutno vyčkat výsledků velké probíhající studie SHARP (Baigent et al., 2003), která zařazuje i pacienty s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4).

I když nás tedy nekontrolované studie a sekundární retrospektivní analýzy velkých kardiologických studií přesvědčují, že statiny jsou účinné i u pacientů s chronickou renální insuficiencí a vyšším kardiovaskulárním rizikem, sám bych doporučoval s paušální primárně preventivní preskripcí statinů všem pacientům s chronickým onemocněním ledvin vyčkat do zveřejnění dat z dalších probíhajících velkých studií (AURORA, SHARP).

Literatura

Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207–S210.

NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S 246.

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.

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.

Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF-β1?

Matsuda H, Fukuda N, Ueno T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF-β1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:422–432.

Transformující růstový faktor β1 (TGF-β1) rozhodujícím způsobem přispívá k vývoji glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy v různých experimentálních modelech chronického onemocnění ledvin a zvýšená exprese TGF-β1 byla prokázána i v glomerulech pacientů s různými glomerulopatiemi, např. u diabetické nefropatie (Yamamoto et al., 1993).

Japonští autoři se v komentované práci zaměřili na vliv inhibice exprese genu pro TGF-β1 na vývoj progresivního onemocnění ledvin u hypertenzních potkanů. Ke specifické inhibici exprese TGF-β1 použili polyamidy obsahující sekvence pyrrolových a imidazolových bazí specificky inhibující vazbu transkripčního faktoru AP-1 (activator protein-1) na promotorový úsek genu pro TGF-β1. Účinek specifického pyrrol-imidazolového polyamidu testovali na buněčné kultuře buněk HEK-293, na které tento polyamid specificky inhiboval vazbu AP-1 na promotor TGF-β1. Pyrrol-imidazolový polyamid také specificky inhiboval expresi TGF-β1 v mesangiálních buňkách. Po intravenózním podání fluoresceinem značeného polyamidu bylo možno prokázat silnou fluorescenci v ledvinách v jádrech glomerulárních a tubulárních buněk a svalových buňkách stěny aorty, moči, krvi, ale nikoli v játrech a ledvinách.

Experimenty *in vivo* byly provedeny u Dahlových potkanů citlivých na podání soli (potkani, u nichž dieta s vysokým obsahem soli vyvolává hypertenzi s následným hypertenzním poškozením ledvin). Podání specifického polyamidu neovlivnilo u Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s vysokým obsahem soli, hypertenzi, ale snížilo jejich proteinurii (resp. albuminurii) na úroveň normotenzních Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. U hypertenzních Dahlových potkanů, kterým byla po-