

Statiny v prevenci kontrastem indukované nefropatie – dlouho očekávaný průlom, nebo další slepá ulička?

Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:62–70.

Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pre-treatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(11):e111397.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (CI-AKI) představuje velmi rozšířený problém – přinejmenším pokud vycházíme z liberální definice založené na vzestupu sérové koncentrace kreatininu o více než 26,5 $\mu\text{mol/l}$ v průběhu 48 hodin po nitrožilním podání jodové kontrastní látky (Fliser et al., 2014). Okamžité projevy CI-AKI jsou většinou zanedbatelné, ale mohou být i velmi závažné – v podobě náhlého prudkého zhoršení funkce ledvin, výjimečně až s potřebou dialýzy. Na velkých souborech pacientů lze ukázat, že vznik CI-AKI souvisí se zvýšenou krátkodobou i dlouhodobou úmrtností (Finn, 2006). Budeme-li CI-AKI považovat za zvláštní případ akutního poškození ledvin sdílející jeho obecné rysy (což ale není samozřejmé), musíme zvážit také možnost urychlení nebo i spuštění chronického onemocnění ledvin (CKD) jako následek CI-AKI. Současně je však třeba upozornit i na další aspekt CI-AKI – nepřiměřená obava z poškození funkce ledvin může oddálit provedení kontrastního vyšetření, které je pro pacienta nezbytné, nebo mu může zabránit. Dojít k tomu může v naléhavé situaci, ale také během vyšetřování preemptivních příjemců transplantace ledviny. Zdrojem předpojatosti (bias) vůči kontrastním látkám mohou být situace, v nichž se působení kontrastu kombinuje s dalšími faktory akutního poškození ledvin. Jednoduše řečeno, k nápadnému zhoršení funkce ledvin dochází často v situacích, které vyžadují podání kontrastní látky (sepse, cévní mozkové příhody apod.) a poškození ledvin je pak zpětně připsáno právě kontrastní látce. Na druhé straně vlastní CI-AKI se od ostatních forem akutního poškození ledvin podstatně liší právě přesným časovým určením, a tedy zároveň příležitostí zasáhnout již preventivně. Navzdory této neobvyklé výhodě a velkému úsilí je ovšem třeba přiznat, že naše úspěchy jsou zatím velice omezené. Máme proto řadu dobrých důvodů zamyslet se nad výskytem, příčinami, důsledky a především možnostmi, jak ovlivnit průběh CI-AKI.

Rizikové okolnosti vzniku CI-AKI jsou popsány velmi dobře a zahrnují především vyšší věk, přítomnost diabetes mellitus, předchozí poruchu funkce ledvin, sníženou hydrataci, anémii, druh a dávku jodového kontrastu (Andreucci et al., 2014). Vztah těchto

faktorů k rozvoji CI-AKI je přitom poměrně silný, takže skutečný výskyt CI-AKI výrazně závisí na výběru pacientů a klinické situaci. Zatímco u pacientů s lehkou poruchou funkce, kteří podstupují ambulantní vyšetření výpočetní tomografií, je CI-AKI postiženo méně než 1 %, v případě nemocných na jednotkách intenzivní péče nebo po koronární intervenci vzniká CI-AKI až u 15 % osob (Finn, 2006; Andreucci et al., 2014). Tato různorodost může být i jedním z důvodů, proč je obtížné určit jednotný mechanismus poškození ledvin kontrastní látkou, ačkoli zdánlivě jde o velmi dobře vymezený problém. Tkáněmi, které jsou nejvíce vystaveny působení kontrastní látky, jsou endotel (místo podání) a tubulární buňky (zahuštění v průběhu vylučování). Z toho vyplývající porucha prokrvení a přímé poškození tubulů se střeává na úrovni povrchových oblastí dřeně, což dobře odpovídá tubulointersticiální povaze CI-AKI, ale také závěrům klinických a experimentálních studií. Důležitým mechanismem způsobujícím vazokonstrikci je zřejmě snížení koncentrace oxidu dusnatého – zčásti vyčerpáním reakcí s volnými kyslíkovými radikály, zčásti v důsledku přímé toxicity jodové složky kontrastní látky. Ta sleduje klasickou kaspázovou cestu apoptózy a nejspíše stojí i v pozadí tubulárního poškození (Andreucci et al., 2014). K těmto základním mechanismům se pak přidružují další škodlivé vlivy v závislosti na konkrétní klinické situaci. Přitom ze studií zabývajících se CKD a AKI víme, že právě zevní vrstvy dřeně jsou nejzranitelnější, a to zejména pokud dojde k prohloubení fyziologické hypoxie této oblasti.

V současnosti je za jediné prokazatelně účinné opatření v prevenci CI-AKI považována předběžná hydratace pokračující i po vlastním podání kontrastní látky. Smysl má rovněž používání izosmolárních přípravků a omezení dávky kontrastní látky. Naproti tomu další prostředky, zejména podání N-acetylcysteinu (NAC), alkalizace bikarbonátem a mimotělní očišťovací metody, zřejmě účinnost postrádají (Andreucci et al., 2014). Nicméně tyto postupy se přes velmi sporný přínos při své relativní neškodnosti v praxi stále běžně používají. První zprávy ukazující na možný příznivý účinek statinů v prevenci CI-AKI pocházejí z roku 2005, měly však zpočátku pouze epidemiologický charakter (Khanal et al., 2005). V průběhu uplynulého desetiletí se ovšem nahromadily další, spolehlivější doklady. Dvě nejrozsáhlejší randomizované studie byly publikovány v letošním roce: PRATO-ACS (n = 504) a TRACK-D (n = 2 998). Aktuální metaanalýzy randomizovaných studií se tak již zakládají na poměrně velkém souboru téměř 6 000 pacientů a ukazují v souhrnu zhruba 50% snížení rizika CI-AKI ve skupině pacientů, jimž byl podáván statin (Lee et al., 2014). Nevyhnutelná nesourodost těchto studií sice na jedné straně znesnadňuje spolehlivé hodnocení, na druhé straně však dovolu- je zkoumat působení statinů ve vztahu k dalším podmínkám: příznivý vliv statinů pravděpodobně přetrvává, byť v menší míře, bez ohledu na věk, typ kontrastní látky, podání N-acetylcysteinu a riziko CI-AKI (přítomnost CKD nebo koronárního syndromu).

Do největší (čínské) randomizované studie (TRACK-D) bylo zařazeno bezmála 3 000 pacientů o průměrném věku 61 let, s diabetem a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu II nebo III (Han, 2014). Pacienti podstoupili koronární nebo jinou angiografii a zhruba polovina zároveň intervenční zákrok. Přestože tedy byly naplněny všechny hlavní podmínky pro vznik CI-AKI (snad s výjimkou pobytu na JIP, ovšem téměř pětina pacientů prodělávala koronární příhodu), objevila se CI-AKI pouze u 3,9 % pacientů kontrolní skupiny. Z pacientů, kteří dostávali 10 mg rosuvastatinu dva dny před vyšetřením a tři dny po něm (celkem 50 mg rosuvastatinu), bylo postiženo pouze 2,3 % pacientů (p = 0,01). To obnáší snížení rizika vzniku CI-AKI o 42 % a nutnost léčit 62 pacientů,

aby bylo možné zabránit vzniku jedné CI-AKI. K selhání funkce ledvin vyžadujícímu dialýzu došlo pouze u dvou pacientů kontrolní skupiny. Tento rozdíl, stejně jako rozdíl v mortalitě (tři oproti pěti) nebyl statisticky významný. Kromě lepší funkce ledvin měli pacienti léčení statiny další výhodu v podobě nižšího výskytu srdečního selhání. Na základě *post hoc* analýzy se zdá, že větší prospěch z léčby měli pacienti s lehčí formou onemocnění ledvin (CKD II oproti CKD III). Naopak u pacientů, jimž byly v období vyšetření podávány tekutiny (zhruba polovina pacientů v obou skupinách), nebyl ve výskytu CI-AKI patrný rozdíl. Je však možné, že právě nemocní bez periprocedurální hydratace čelili největšímu riziku CI-AKI (důvodem nepodat tekutiny mohlo být srdeční selhání). Účinek statinů zřejmě nelze vysvětlit ani uvedeným působením na srdeční selhání – obě skupiny, tj. pacienti s rozvojem CI-AKI a pacienti se zhoršením srdečního selhání, se navzájem nepřekrývaly.

Do studie PRATO-ACS byli zařazeni pacienti s nestabilní anginou pectoris nebo akutním koronárním syndromem bez elevace úseku ST, kteří měli podstoupit časnou koronarografii (Leoncini et al., 2014). Hlavní rizikové faktory byly tedy velmi podobné předchozí studii, včetně převládajícího onemocnění ledvin ve stadiu II, diabetiků zde však byla pouze pětina. Přesto byl výskyt CI-AKI trojnásobný: u pacientů statinové skupiny dosáhl 6,7 %, zatímco v kontrolní skupině 15 % (p = 0,003). Jedním z důvodů mohl být krátký odstup od koronární příhody, v průměru kolem 30 hodin. Neodkladný charakter výkonu ovlivnil i použité dávkovací schéma – první den 40 mg rosuvastatinu, dále pak 20 mg denně (tzn. vyšší dávka za kratší období než ve studii TRACK-D). Relativní riziko CI-AKI ve skupině léčené statiny zde činilo 0,45 oproti 0,59 ve studii TRACK-D. Potřeba dialýzy, dlouhodobé zhoršení funkce ledvin ani úmrtnost se mezi oběma skupinami nelišily, statistické významnosti dosáhl ještě složený parametr kardiovaskulárních a renálních příhod během třicetidenního období po vyšetření – méně jich bylo v léčené skupině (3,6 % oproti 7,9 %; p = 0,036).

■ KOMENTÁŘ MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

Popsaný účinek statinů se zdá být v příkrém rozporu s obecně přijímaným mechanismem jejich působení, tj. příznivým ovlivněním složení lipoproteinové frakce krevní plazmy. Na základě mortalitních studií u pacientů s kardiovaskulárním rizikem bychom očekávali pozorovatelný přínos až v horizontu let. Důsledky inhibice 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym-A-reduktázy jsou ovšem mnohem pestřejší než zmíněné metabolické změny (Zhou et Liao, 2010; Andreucci et al., 2014). Jedním z produktů reakce katalyzované tímto enzymem jsou totiž izoprenoidy, které po vazbě na cystein (prenylace) poskytují cílovému proteinu (G-proteiny jako Rho, Ras) schopnost pronikat lipidovými membránami. Tato vlastnost je přitom nezbytná pro přenos důležitých signálů do buněk, např. dráhy aktivace PPAR nebo NF-κB. Mezi účinky statinů nezávislé na cholesterolu tak patří zejména zlepšení funkce endotelu (indukce syntézy NO), inhibice množení buněk hladké svaloviny cévní stěny a makrofágů, antioxidační nebo protizánětlivé působení. Zejména vazodilatace navozená oxidem dusnatým a potlačení oxidačního stresu by mohly hypoteticky vysvětlit bezprostřední příznivý vliv statinů na CI-AKI. Přes svoji nepopíratelnou lákavost jsou však tyto tzv. pleiotropní účinky statinů u člověka zatím podporovány pouze nepřímými klinickými důkazy.

Třebaže důkazy o preventivním působení statinů na vznik CI-AKI postupně narůstají, je nutno kriticky zhodnotit jejich skutečnou výpovědní hodnotu. Všechny dosavadní studie pracují

se zástupným ukazatelem výskytu CI-AKI, zatímco skutečně „tvrdé“ výsledné ukazatele, jako je potřeba náhrady funkce ledvin nebo úmrtnost, nevycházejí významně. Ověření takových účinků by vzhledem k nízké četnosti příhod zřejmě vyžadovalo ještě řádově větší soubory pacientů. Epidemiologické studie vlivu AKI na dlouhodobou funkci ledvin sice ukazují škodlivost opakovaných epizod, ale přenositelnost na podmínky CI-AKI je nejistá. Lehké přechodné zhoršení funkce ledvin nemusí mít přímý dopad na budoucí vývoj a může představovat spíše určitý zátěžový test prokazující zranitelnost mikrocirkulace a pohotovost ke vzniku CKD. Není také zřejmé, do jaké míry statiny skutečně působí přímo na toxicitu kontrastních látek a nalikoliv ovlivňují spíše další faktory poškození ledvin související s koronárním syndromem a vlastní intervencí. Není proto možné říci, zda budou statiny stejně prospěšné rovněž u neinvazivních kontrastních vyšetření (výpočetní tomografie). Nevyřešená zůstává také otázka případné synergie s dalšími preventivními opatřeními. Statiny zřejmě působí nezávisle na N-acetylcysteinu, ale vztah k hydrataci je nejasný. Další otázky, které je třeba zodpovědět, jsou následující: Jaká je vhodná cílová populace podle komorbidit či stupně onemocnění ledvin? Jaká je přiměřená dávka a doba léčby? Při jakých vyšetřeních je podání statinů účelné?

Vzhledem k nízkým nákladům a nepatrnému riziku krátkodobé léčby statiny je nicméně v mezidobí možno jejich podání doporučit. Vhodný režim by mohl být založen na výše citované studii, tedy 10 mg rosuvastatinu denně dva dny před vyšetřením a tři dny po něm. Léčba by měla být cílena především na starší diabetiky s lehčí poruchou funkce ledvin (CKD II), jejichž stav nepřipouští hydrataci v doporučené dávce. Je nicméně pravděpodobné, že velká většina takto vymezené populace již v nějaké podobě léčbu statiny dostává a podklady ke změně přípravku nebo zvýšení dávky za těchto okolností zajisté nemáme. Průlomem v prevenci kontrastní látkou indukované nefropatie se tedy statiny téměř jistě nestanou – zda budou další slepou uličkou, ukáže teprve čas.

Literatura

Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *Biomed Res Int* 2014;2014:362725.

Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):i2–i10.

Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4263–4272.

Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:62–70.

Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843–849.

Lee JM, Park J, Jeon KH, et al. Efficacy of short-term high-dose statin pretreatment in prevention of contrast-induced acute kidney injury: updated study-level meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(11):e111397.

Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:71–79.

Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. – Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 2010;74:818–826.