

# Výsledky podávání hydrogenuhličitanu sodného a acetylcysteinu po angiografii

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al.

*Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine.*  
*N Engl J Med 2017 Nov 12. doi: 10.1056/NEJMoa1710933*

Mezinárodní studie Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography (PRESERVE) byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a komparátorem. Sponzorovaly ji instituce U.S. Department of Veteran Affairs Cooperative Studies Program a George Institute for Global Health. Financována byla Veterans Affairs Office of Research and Development a National Health and Medical Research Council of Australia. Studie probíhala v celkem 53 centrech ve Spojených státech amerických (35), Austrálii (13), Malajsii (3) a na Novém Zélandu (2).

Studijní populaci tvořili pacienti, jejichž odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) odpovídala chronickému onemocnění ledvin (CKD) stadia 3b nebo 4. Diabetici byli zařazeni už od stadia CKD 3a. Odhad byl proveden na základě sérové koncentrace kreatininu stanovené v rozmezí 30 dnů před plánovaným datem angiografie, a to pomocí vzorce Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Vyloučeni byli pacienti podstupující urgentní angiografii nebo pacienti s nestabilní hodnotou kreatininu (změna o 25 % a více v rozmezí tří dnů před angiografií). Průměrný věk pacientů ( $\pm$  směrodatná odchylka [SD]) byl  $69,8 \pm 8,2$  roku. Muži představovali 93,6 % a 80,9 % účastníků studie mělo diabetes mellitus. Medián glomerulární filtrace byl  $50,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $= 0,84 \text{ ml/s}$ ).

Podávanými léčivými látkami byly buď 1,26% hydrogenuhličitan sodný (150 mmol/l), nebo 0,9% chlorid sodný (154 mmol/l) a perorální acetylcystein, nebo placebo. Studie měla faktoriální uspořádání  $2 \times 2$ , tj. pacienti byli rozděleni do čtyř skupin a užívali hydrogenuhličitan sodný a acetylcystein, hydrogenuhličitan sodný a placebo, fyziologický roztok a acetylcystein nebo fyziologický roztok a placebo.

Protokol podávání byl následující: Před angiografií byla pacientům podána infuze 1–3 ml/kg tělesné hmotnosti/h po dobu 1–12 hodin do celkové dávky 3–12 ml/kg, během angiografie 1–1,5 ml/kg/h, po angiografii 1–3 ml/kg/h po dobu 2–12 hodin do celkové dávky 6–12 ml/kg. Acetylcystein nebo odpovídající placebo byly podány v dávce 1 200 mg přibližně jednu hodinu před angiografií,

1 200 mg jednu hodinu po angiografii a dále čtyři dny dvakrát denně do celkových deseti dávek.

Primární cílový ukazatel byl složený a zahrnoval úmrtí, nutnost dialýzy nebo vzestup koncentrace kreatininu o 50 % a více 90–104 dnů po angiografii. Sekundární cílové ukazatele představovaly akutní poškození ledvin definované jako zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 25 %, nebo alespoň o 44 mmol/l 3–5 dnů po angiografii, úmrtí během 90 dnů; jakákoliv dialýza během 90 dnů; perzistující poškození ledvin 90–104 dnů po angiografii; hospitalizace s akutním koronárním syndromem, se srdečním selháním nebo s cévní mozkovou příhodou během 90 dnů a hospitalizace z jakéhokoliv důvodu.

Podle plánu mělo být zařazeno 7 680 pacientů, aby studie mohla zjistit pokles primárního cílového ukazatele z 8,7 % na 6,5 % pro každou studovanou intervenci s 90% silou při 3% ztrátě ze sledování a nulové interakci mezi studovanými intervencemi. Nábor pacientů do studie probíhal od února 2013 do konce března 2017. Poté plánovaná průběžná analýza ukázala, že mezi intervencemi není rozdíl a nedá se předpokládat ani v případě, že by nadále složky primárního cílového ukazatele nastávaly jenom u kontrolních skupin. Celkem tedy bylo zařazeno 5 177 pacientů. Z nich 144 nakonec nepodstoupilo angiografii a nedostalo studijní medikaci a 40 odvolalo souhlas. Primární analýza tedy zahrnovala 4 993 pacientů, kteří dostali všichni studijní medikaci, ale 56 z nich nakonec nepodstoupilo angiografii.

Protože nebyla zjištěna interakce mezi studijními léky, byly analyzovány rozdíly jenom mezi hydrogenuhličitanem sodným a placebem a acetylcysteinem a placebem. Primární cílový ukazatel byl pozorován u 110 z 2 511 pacientů (4,4 %) ve skupině s hydrogenuhličitanem sodným a u 116 z 2 482 pacientů (4,7 %) ve skupině s chloridem sodným (poměr šancí 0,93; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,72–1,22;  $p = 0,62$ ) a u 114 z 2 495 pacientů (4,6 %) ve skupině s acetylcysteinem, zatímco v placebové skupině byl zaznamenán u 112 z 2 498 pacientů (4,5 %) (poměr šancí 1,02; 95% CI 0,78–1,33;  $p = 0,88$ ).

Mezi skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v četnosti sekundárních cílových ukazatelů. Akutní kontrastová nefropatie se vyskytla u 239 pacientů (9,5 %) ve skupině s hydrogenuhličitanem sodným a u 206 (8,3 %) ve skupině s fyziologickým roztokem (poměr šancí 1,16; 95% CI 0,96–1,41;  $p = 0,13$ ), dále u 228 pacientů (9,1 %) v acetylcysteinové skupině a u 217 (8,7 %) v placebové skupině (poměr šancí 1,06; 95% CI 0,87–1,28;  $p = 0,58$ ).

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Komentovaná studie je velmi přínosná z více hledisek. Byla pečlivě navržena tak, aby měla dostatečnou statistickou sílu. Protože bylo již v průběhu náboru pacientů do studie jasné, že neprokáže stanovený cíl, je výsledný počet zařazených nižší než plánovaný, ale přesto je hodnocených pacientů více než v kterékoliv předchozí studii. Velmi významný je fakt, že všichni pacienti měli renální insuficienci, a hrozilo jim tedy vysoké riziko. Navíc se studie zabývala nejen akutním postižením ledvin, ale i dlouhodobým poklesem renální funkce, nutností dialýzy, mortalitou a morbiditou. Dále zkoumala obě intervence, které jsou často používány k prevenci kontrastové nefropatie, a to podávání hydrogenuhličitanu sodného a acetylcysteinu. Toto klinické sledování tedy pravděpodobně uzavírá kapitolu nekonzistentních výsledků předchozích studií.<sup>1-7</sup>

Přes pečlivě naplánování má studie i větší počet nedostatků. Základní shrnutí už autoři v diskusi:

1. Výsledky mohou být překryty nežádoucími důsledky následných intervenčních výkonů. Z hlediska výsledků studie je to nepodstatné, protože se v tomto ohledu skupiny pravděpodobně neliší, ale bylo by jistě vhodné zhodnotit skupinu bez následných intervencí proti skupině pacientů podstupujících nějaké další výkony.

2. K posouzení akutního poškození byla použita pouze jedna hodnota kreatininu naměřená třetí až pátý den po angiografii, což mohlo vést k tomu, že někteří pacienti s akutním poškozením unikli pozornosti. Vzhledem k tomu, že mezi skupinami se výsledky nelišily, na výsledky studie tato skutečnost vliv nemá.

3. Převážnou většinu pacientů tvořili muži. Vyplývá to ze skladby pacientů centra pro veterány. Jde však o největší nedostatek této studie, protože extrapolaci na populaci žen je nutno provádět opatrně. I kdyby studie ženy zařazovala, z mého pohledu by nastalo několik pravděpodobných komplikací. Bylo by obtížné dosáhnout toho, aby tato populace byla srovnatelného věku, protože komplikace aterosklerózy nastávají u žen později. Průměrná hmotnost pacientů ve studii byla kolem 98 kg, což je hodnota, která by u žen také byla pravděpodobně nižší. Hydrogenuhličitan sodný a fyziologický roztok se dávaly podle tělesné hmotnosti, zatímco acetylcystein ne, což by opět mohlo vést k různým výsledkům.

4. Podávání hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného nemělo jednotný protokol, pacienti tedy nedostali stejnou

Celkem 61 pacientů (1,2 %) potřebovalo během prvních 90 dnů dialýzu a 1,1 % pacientů mělo po 90 dnech perzistující zhoršení renální funkce, opět shodně ve všech skupinách. Za prvních 90 dnů došlo ke 128 úmrtím (2,6 %).

Závěr autorů zní, že hydrogenuhličitan sodný ani acetylcystein nejsou přínosné v prevenci vzniku nežádoucích příhod po angiografii.

dávku. Mezi skupinami se však dávky nelišily, a výsledek tedy pravděpodobně nebyl ovlivněn.

5. Pacientům byla podána relativně malá dávka kontrastní látky, kolem 85 ml. Studie používala pouze izoosmolární nebo nízkooosmolární kontrastní látky. To vše mohlo snížit riziko komplikací, a tím i účinky intervence. Poměrně velké části pacientů (celkem 1 403) však bylo aplikováno více než 125 ml kontrastu. Při srovnání s pacienty s nižší dávkou byly výsledky shodné.

6. Byla vybrána pouze jedna indikace podání kontrastu, a to angiografie. Podle mínění autorů však není důvod se domnívat, že by důsledky podání kontrastní látky ve srovnatelném množství měly být jiné při jiných procedurách.

K tomuto celkem pečlivému rozboru bych dodala několik dalších poznámek. Vzhledem k věku a přítomnosti renální insuficience pravděpodobně nebude velký rozdíl mezi muži a ženami ve výsledku studie. Zásadní je však velký podíl diabetiků. Podle dříve zveřejněného návrhu studie<sup>8</sup> byla před výkonem přerušována pouze léčba nesteroidními antirevmatiky s výjimkou podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika se ponechávaly v medikaci. S metforminem se zacházelo podle dosavadních zvyklostí jednotlivých center. Interakce s léky a přítomnost diabetu může výsledky významně měnit. Samozřejmě nelze statisticky srovnávat skupiny podle různých léků, protože by byly velmi malé a vysazení dostatečně dlouhou dobu před výkonem by pravděpodobně pacienty buď ohrozilo komplikacemi, nebo by vedlo k odmítnutí souhlasu. Domnívám se však, že měla být snaha alespoň zařadit stejný počet pacientů s diabetem a bez diabetu. To by však zřejmě vyžadovalo změnit uspořádání studie tak, aby i pacienti bez diabetu byli zařazováni již s glomerulární filtrací odpovídající CKD stadia 3a. Hodnocení 949 pacientů bez diabetu v komentované práci neprokázalo ani trend k odlišným výsledkům.

Ve studii není ani popsáno, kolik pacientů absolvovalo nějakou následnou intervenci, zda případná dialýza byla nutná po angiografii, nebo až dalším provedeném výkonu, například po rekonstrukční operaci apod. Stejně tak není jasné, u kolika pacientů byla v průběhu studie aplikována další dávka kontrastní látky a v jakém množství. Není však vyloučeno, že

ze studie budou později publikovány podrobnější analýzy, které tato témata objasní.

Jednoznačně lze tedy ze studie dovodit, že u mužů s diabetem a renální insuficiencí podání hydrogenuhličitanu sodného nebo acetylcysteinu nezabrání poškození kontrastní látkou, a to ať jde o akutní kontrastovou nefropatii, nebo o morbiditu

a mortalitu během tří měsíců. Práce neposkytuje dostatečnou sílu ke statisticky podloženým závěrům, jež by se týkaly žen srovnatelného věku i přidružených onemocnění a pacientů bez diabetu. Zároveň ale nepřináší žádné informace o tom, že by se u nich výsledky lišily, a další studie v tomto směru tedy nelze očekávat.

### LITERATURA

1. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2015;46:90–103.
2. Zhang B, Liang L, Chen W, et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006989.
3. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:406–416.
4. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9). pii: e003968.
5. Kang X, Hu DY, Li CB, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2015;37:297–303.
6. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, Arora RR. Role of N-Acetylcysteine to Prevent Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-analysis. *Am J Ther* 2016;23:e172–e183.
7. Zhao SJ, Zhong ZS, Qi GX, Tian W. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;221:251–259.
8. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1618–1631.