

Ovlivňuje terapie statiny v predialýze mortalitu po zahájení dialyzačního léčení?

Soofoo M, Moradi H, Obi Y, et al. Statin Therapy Before Transition to End-Stage Renal Disease With Posttransition Outcomes.

J Am Heart Assoc 2019;8:e011869.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno s vysokým rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Dle současných doporučení mají být dospělí pacienti trpící CKD léčeni statiny nezávisle na sérové koncentraci cholesterolu a stupni renální dysfunkce.¹⁻⁴ Příznivý efekt léčby statiny u pacientů s CKD nezávislých na dialýze (NDD-CKD) byl zjištěn při subanalýze studie SHARP, ve které kombinovaná terapie statinem a ezetimibem snížila v porovnání s placebem riziko závažných aterosklerotických příhod o 22 % (n = 6 247 pacientů).⁵ Studie SHARP zahrnovala také dialyzované pacienty (n = 3 023), u nich však efekt kombinované hypolipidemické léčby nebyl jednoznačný. Na základě této a některých dalších studií současné guidelines nedoporučují zahajování terapie statiny u pacientů, kteří již jsou léčeni dialýzou.^{1,3,4}

Navíc ve studii SHARP byli pacienti s NDD-CKD, kteří dospěli k dialyzačnímu léčení, analyzováni jako podskupina NDD-CKD. To, že již byli dialyzováni, nebylo zohledněno. Zůstalo proto nejasné, zda se prospěch z kombinované hypolipidemické léčby zahájené v predialýze promítá i do následného období, kdy je již pacient léčen dialýzou, nebo nikoliv. S cílem toto objasnit byla navržena studie u velké kohorty amerických veteránů, kteří vstupovali do dialyzačního programu. Byla u nich sledována mortalita 12 měsíců po zahájení dialyzačního léčení a hledán vztah k terapii statiny v období jednoho roku před zahájením dialýzy. Z původní kohorty 85 505 veteránů z databázeUSRDS (United States Renal Data System) bylo nutno pro nedostatek informací vyřadit 25 792 pacientů a dalších 10 035 pacientů z toho důvodu, že statiny dostávali po dobu kratší než půl roku. Závěrečná kohorta sestávala ze 47 720 veteránů zahajujících dialyzační léčení, z nichž 22 151 nemělo předepisovány statiny a 25 569 mělo tuto léčbu předepsanou.

Výsledky: Průměrný věk pacientů v kohortě byl 71 ± 11 let, kohorta zahrnovala 4 % žen, 23 % Afroameričanů, 66 % diabetiků a 78 % pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Celkem 54 % pacientů byly před vstupem do dialyzačního léčení předepisovány statiny, u těchto nemocných byla větší pravděpodobnost výskytu diabetu, anamnézy kardiovaskulárního onemocnění včetně ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, chronického srdečního selhání, ischemické choroby dolních končetin a cerebrovaskulárního onemocnění.

Za 12 měsíců sledování došlo k 13 411 úmrtím ze všech příčin se statisticky významně nižším výskytem u pacientů, kteří byli léčeni statinem (33,1 [95% interval spolehlivosti, CI, 32,3–33,8] vs. 37,9 [95% CI 37,0–38,8] na 100 pacientoroků). Dle detailnějších statistických analýz měli pacienti léčení statiny o 12 % nižší riziko celkové mortality a v adjustovaných modelech i o 17 % nižší riziko mortality z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho byla u pacientů se statinovou léčbou prokázána nižší četnost hospitalizací.

Následně byly analyzovány různé podskupiny původní celé kohorty. Efekt statinů byl větší u mladších pacientů a nediatetiků – na mortalitu celkovou i z kardiovaskulárních příčin, u mladších pacientů statiny snižovaly riziko hospitalizace. Příznivý efekt statinů již nebyl pozorován u pacientů starších 75 let a také u pacientů, kteří měli vysoké riziko úmrtí kvůli jiným než kardiovaskulárním onemocněním, např. maligním. Další statistické subanalýzy již přesahují rámec tohoto sdělení.

Autoři uzavírají, že u nemocných s CKD ještě nezávislých na dialýze má terapie statiny příznivý efekt na klinické výsledky i po zahájení dialyzačního léčení. Studie podporuje doporučení léčit statiny všechny dospělé pacienty s CKD v predialýze.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Dyslipidemie se u nemocných s CKD vyskytují pravidelně. Nejčastěji se jedná o hypertriglyceridemii – asi u 50 % pacientů s CKD jsou sérové koncentrace triglyceridů vyšší než 2,26 mmol/l. Je to způsobeno zvýšenou syntézou VLDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o velmi nízké hustotě) v játrech a sníženým katabolismem v důsledku poklesu aktivity lipoproteinové lipázy a jaterní triglyceridové lipázy. Cholesterolemie je zvýšená až u 30 % pacientů s CKD nad hodnotu 6,2 mmol/l, přičemž to velmi závisí na základním onemocnění – pacienti s nefrotickým syndromem a léčení peritoneální dialýzou mívají hodnoty vyšší, naopak hemodialyzovaní pacienti mají hodnoty nižší (což v tomto případě nemusí nutně vést ke sníženému riziku kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin). Téměř 50 % pacientů s CKD má koncentraci LDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě) zvýšenu nad 3,4 mmol/l. Co se týká HDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě), jeho vztah k celkové mortalitě a mortalitě z kardiovaskulárních příčin u hemodialyzovaných má tvar křivky U, se zvýšeným rizikem při hodnotách nižších než 30 mg/dl a vyšších než 60 mg/dl, tedy nižších než 0,776 mmol/l a vyšších než 1,55 mmol/l, jak vyplynulo ze studie u více než 33 000 hemodialyzovaných pacientů.⁶ U dialyzovaných pacientů má HDL cholesterol poruchu funkce, ale i složení.

Klinicky se význam sérové koncentrace lipidů jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s CKD a obecné populace odlišuje, nelze vyloučit, že k tomu dochází pod vlivem mikrozánětu a malnutrice, které se s progredující renální dysfunkcí zvýrazňují. Existují studie, které nenašly žádný vztah mezi sérovou koncentrací lipidů a mortalitou u nemocných s CKD.^{7,8}

V prezentované studii je část výsledků překvapivá až paradoxní. Jde o fakt, že z léčby statiny měli větší přínos pacienti mladší, bez diabetu a kardiovaskulárního onemocnění. Přitom v obecné populaci jsou diabetes a kardiovaskulární onemocnění silnými rizikovými faktory, které indukují zahájení léčby statiny. Potenciálním vysvětlením pro tuto diskrepanci může být skutečnost, že pacienti trpící pokročilým CKD a preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem mají výraznější cévní poškození, což činí léčbu statiny méně účinnou v jejím vlivu na zlepšení klinických výsledků.

O to větší význam má prezentovaná studie pro klinickou praxi, protože podporuje současná doporučení. Lze shrnout, že v zásadě je doporučováno léčit statiny všechny dospělé pacienty s CKD.¹⁻³ Určitě lze diskutovat o detailech v závislosti na věku, přítomnosti dalších tradičních rizikových faktorů, predikovaného desetiletého rizika kardiovaskulární příhody, kombinace s ezetimibem a dalších.⁹ Informace k těmto detailům obsahuje citovaná literatura.

LITERATURA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1–S45.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. USRDS 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71:A7.
3. Tonelli M, Wanner C. Kidney disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160–182.
4. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92–125.
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects 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.
6. Moradi H, Streja E, Kashyap ML et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1554–1562.
7. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. Effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304–311.
8. Chawla V, Greene T, Beck GH, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1582–1587.
9. www.uptodate.com 2019 Lipid management in patients with non-dialysis chronic kidney disease.