Studie AURORA

Rosuvastatin a kardiovaskulární příhody u hemodialyzovaných nemocných

Jiří Vítovec[1], Jindřich Špinar[2]
[1]1. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2]Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Do studie AURORA bylo zařazeno 2 776 pacientů, kteří byli zařazeni do chronického dialyzačního programu nejméně 3 měsíce. Po randomizaci nemocní dostávali rosuvastatin v dávce 10 mg/den a nebo placebo. Kombinovaný primární cíl bylo úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu či mozková příhoda. Studie neprokázala vliv léčby rosuvastatinem na snížení KV příhod u dialyzovaných nemocných.

Klíčová slova: statiny, terminální selhání ledvin, hemodialýza, kardiovaskulární příhody.

AURORA study
Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis

The AURORA study included 2,776 patients who had been in a regular dialysis programme for at least 3 months. Following randomization, the patients received rosuvastatin at a dose of 10 mg/day or placebo. The combined primary endpoint was cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or stroke. The study failed to demonstrate an effect of treatment with rosuvastatin on reducing cardiovascular events in dialysis patients.

Key words: statins, endstage renal disease, hemodialysis, cardiovascular events.

Interv Akut Kardiol 2009; 8(5): 269–270

Podávání statinů u nemocných s chronickým postižením ledvin, zvláště s hraničními hodnotami cholesterolu je stále předmětem diskuzí. Základem je skutečnost, že v mnohých studiích se statiny byli nemocní s renálním selháním velmi často vyřazování. Dále je známo, že u konečného renální postižení (ESRD) a hemodialyzovaných nemocných je plazmatická koncentrace cholesterolu nízká nebo normální a známky kardiovaskulárního onemocnění se liší od běžné populace (1, 2). Na druhé straně víme, že statiny snižují výskyt KV událostí a mortalitu bez ohledu na výchozí hladinu lipidů u nemocných s normální funkcí ledvin nebo lehce sníženou.

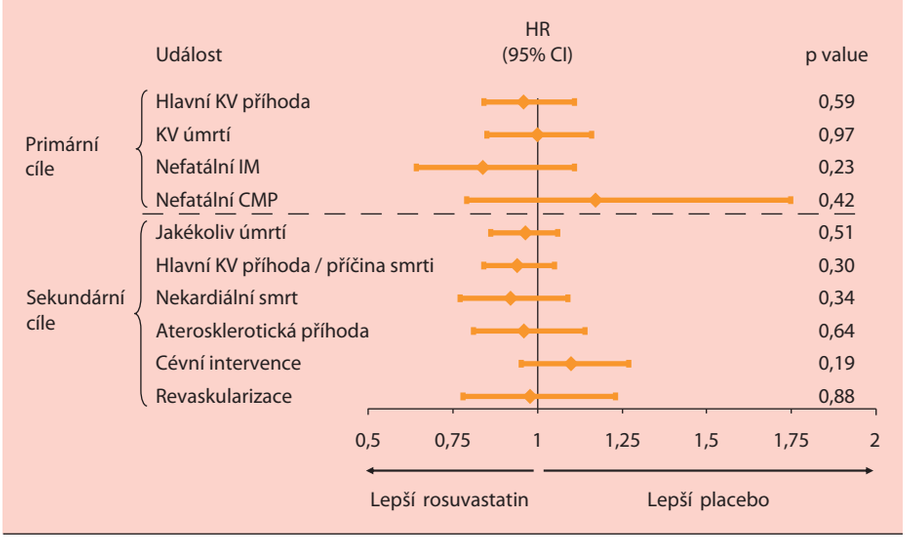
Proto byla potřeba uspořádat klinickou, multicentrickou, dvojitě slepou studii a určit vliv léčby statiny na kardiovaskulární prognózu u nemocných v chronickém dialyzačním programu.

Počet nemocných, jejich charakteristika a cíle studie

Do studie AURORA bylo zařazeno 2 776 pacientů, ve věku od 50 do 80 let, kteří byli zařazeni do chronického dialyzačního programu nejméně 3 měsíce. Hlavními vyřazovacími kritérii byla léčba statiny v předchozích 6 měsících, závažné onemocnění s nepříznivou prognózou, transplantace ledvin zamýšlená do 1 roku, zvýšení kreatinkinázy, a AST nad trojnásobek normy a TSH nad 1,5násobek normy. Po randomizaci nemocní dostávali rosuvastatin v dávce 10 mg/den a nebo placebo. Kombinovaný primární cíl bylo úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu či mozková příhoda.

Obrázek 1. AURORA: primární cíl (Kaplan-Meierova křivka první KV příhody)

Obrázek 2. AURORA: primární a sekundární cíle



Sekundárními cíli byla celková úmrtnost a či jakákoliv srdeční nebo cévní příhoda. Charakteristika nemocných je uvedena v tabulce 1.

Výsledky

Jak se dalo předpokládat, tak pokles LDL cholesterolu ve skupině s rosuvastatinem byl statisticky významný o 43 % oproti výchozí hodnotě, stejně jako pokles HS-CRP o 11,5 % (obojí $p < 0,001$).

Během mediánu sledování, tj. 3,2 roků se kompozitní primární cíl vyskytl u 396 nemocných s rosuvastatinem a 408 na placebu HR 0,96; 95 % CI, 0,84 to 1,11; $p = 0,59$).

Ve výskytu úmrtí nebyl rozdíl; ve skupině léčené rosuvastatinem zemřelo 636 nemocných a v placebové 660 (HR, 0,96; 95 % CI, 0,86 to 1,07; $p = 0,51$). Nebyl také rozdíl ve výskytu koronárních příhod či kardiovaskulárního úmrtí (obrázek 1).

Ani v sekundárních cílech nebyl významný pokles výskytů srdečních či cévních příhod. Nebyl pozorován významný podíl svalových postižení či jiných nežádoucích účinků po rosuvastatinu (3) (obrázek 2).

Závěry

AURORA je největší studie u nemocných v hemodialyzačním programu na výskyt KV příhod. Léčba rosuvastatinem nevedla k poklesu kombinovaného cíle KV úmrtí, IM či CMP i když plazmatické koncentrace LDL cholesterolu i Hs-CRP signifikantně poklesly. Rosuvastatin byl velmi dobře tolerován. Nemocní v chronickém HD programu mají pravděpodobně jiný mechanizmus příčin KV onemocnění než běžná populace, kde LDL cholesterol není rizikovým faktorem. Zánět a kalcifikace u nemocných s terminálním selháním ledvin mají pravděpodobně jinou patofyziologii kardiovaskulárního postižení neovlivnitelnou statiny. Úloha C-reaktivního proteinu bude vyžadovat další interpretaci.

Literatura

1. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41: 11–17.

2. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. JAMA 2004; 291: 451–459.

3. AURORA Study Group: Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407.

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2009
Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2009

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
I. interní kardioangiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
jiri.vitovec@fnusa.cz

Tabulka 1. Charakteristika nemocných

Ukazatel	Placebo (n = 1 384)	Rosuvastatin (n = 1 389)	Významnost (p)
Věk			
Průměr (roky)	73 ± 7,0	73 ± 7,1	NS
Ženy (%)	512 (37)	538 (38,3)	NS
Krevní tlak (mm Hg)			
Systolický	136,8 ± 24,5	137,1 ± 24,5	NS
Diastolický	75,6 ± 12,5	75,9 ± 12,8	NS
Srdeční frekvence	72 ± 11	72 ± 11	NS
Kuřáci počet (%)	227 (16,4)	202 (14,5)	NS
Předchozí onemocnění počet (%)			
Diabetes mellitus	343 (24,8)	388 (27,9)	NS
Kardiovaskulární onemocnění	556 (40,2)	549 (39,5)	NS
Infarkt myokardu	136 (9,8)	146 (10,5)	NS
Revaskularizace myokardu	91 (6,6)	82 (5,9)	NS
Periferní cévní onemocnění	210 (15,2)	212 (15,3)	NS
Diabetes mellitus	343 (24,8)	388 (27,9)	NS
KV onemocnění	556 (40,2)	549 (39,5)	NS
Infarkt myokardu	136 (9,8)	146 (10,5)	NS
Revaskularizace myokardu	91 (6,6)	82 (5,9)	NS
Příčiny renálního selhání počet (%)			
Nefroskleróza	281 (20,3)	273 (19,7)	NS
Glomerulonefritida či vaskulitida	262 (18,9)	250 (18,0)	NS
Diabetická nefropatie	249 (18,0)	286 (20,6)	NS
Tubulointerstitiální onemocnění	193 (13,9)	206 (14,8)	NS
Hereditární postižení ledvin	185 (13,4)	171 (12,3)	NS
Ostatní	214 (15,5)	203 (14,6)	NS
Trvání hemodialýzy (roky)	3,5 ± 3,8	3,5 ± 3,9	NS
Frekvence hemodialýzy (hodin týdně)	11,9 ± 1,8	11,9 ± 1,8	NS
Laboratorní vyšetření			
Cholesterol – mg/dl			
Celkový	174 ± 43	176 ± 42	NS
LDL	99 ± 34	100 ± 35	NS
HDL	45 ± 16	45 ± 15	NS
TG	154 ± 97	157 ± 95	NS
hsCRP (min–max; mg/l)	2,1–14,4	2,0–13,6	NS
Hemoglobin (g/dl)	11,7 ± 1,6	11,7 ± 1,6	NS
Albumin (g/l)	39,7 ± 3,4	39,7 ± 3,5	NS
Vápník (mmol/l)	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	NS
Fosfor (mmol/l)	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,6	NS
Současná medikace počet (%)			
Diuretika	422 (30,5)	428 (30,8)	NS
Antagonisté vápníku	501 (36,2)	480 (34,6)	NS
ACE inhibitor či sartan	523 (37,8)	497 (35,8)	NS
Betablokátory	498 (36)	534 (38,4)	NS
Vitamin D	659 (47,6)	643 (46,3)	NS
Substituce vápníku	1027 (74,2)	1032 (74.3)	NS
Antiagregační léčba	571 (41,3)	593 (42,7)	NS
Erytropoietin	1225 (88,5)	1204 (86,7)	NS