

Vliv pravastatinu na průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin u dospělých pacientů se zachovalou funkcí ledvin – prospektivní randomizovaná studie

Gitomer BY, Ostrow A, Wang W, et al. A randomized controlled trial evaluated the effect of pravastatin on kidney disease outcomes in adult patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2026;109:390–397.

KLÍČOVÁ SLOVA: ADPKD - renální funkce - progresse - statin

Průběh autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD) je velmi variabilní: od forem, které končí selháním ledvin ve věku okolo 50. roku, po formy, kdy během života i přes přítomnost velkých cystických ledvin k selhání ledvin nedojde. V této prospektivní randomizované dvojité zaslepené studii bylo randomizováno 150 pacientů (52 mužů, 98 žen) s ADPKD ze Spojených států amerických. Věk pacientů byl 25–60 let, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla u všech vstupně > 60 ml/min/1,73 m². Diagnóza ADPKD byla stanovena ultrasonografickým vyšetřením ledvin a molekulárněgenetickým vyšetřením. Dále byla vstupně provedena magnetická rezonance (MR) ledvin, kdy byl vyžadován objem polycystických ledvin > 500 ml. Hodnota krevního tlaku nesměla přesáhnout 140/80 mm Hg během minimálně tří měření v průběhu celého roku před zařazením do studie.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání 40 mg pravastatinu jednou denně nebo k podávání placeba. Na začátku a na konci studie byla provedena základní klinická vyšetření, základní biochemické odběry a dále MR ledvin ke stanovení objemu polycystických ledvin. Průtok krve ledvinami byl stanoven magnetickou rezonanční angiografií. Glomerulární filtrace byla měřena clearance iodthalamátu (mGFR). Krevní testy se stanovením aktivity jaterních testů a kreatinkinázy byly prováděny každých šest týdnů. Průměrný věk skupiny byl na začátku studie 40 ± 10 let, průměrná mGFR 92 ± 22 ml/min/1,73 m², vstup-

ní objem polycystických ledvin korigovaný na výšku byl v průměru 816 ± 500 ml/m výšky.

Primárním cílovým ukazatelem bylo stanovení změn objemu polycystických ledvin (v %/rok), sekundární cílové ukazatele představovaly stanovení změn v průtoku krve polycystickými ledvinami a změny mGFR po dvou letech léčby. Roční vzestup objemu polycystických ledvin činil u skupiny s placebem 3,1 % (1,4–6,8 %) a u pacientů užívajících pravastatin 4,3 % (3–6,6 %). Rozdíl nárůstu objemu polycystických ledvin nebyl statisticky významný. Pacienti užívající pravastatin měli statisticky nevýznamně menší roční pokles průtoku krve ledvinami (medián $-15,1$ ml/min/1,73 m²) než pacienti užívající placebo (medián $-32,7$ ml/min/1,73 m²). Roční pokles mGFR byl rovněž statisticky nevýznamně pomalejší ve skupině s pravastatinem (medián $-1,4$ ml/min/1,73 m²) než u pacientů užívajících placebo (medián $-2,3$ ml/min/1,73 m²). V pravastatinovém rameni byla nižší koncentrace celkového cholesterolu i LDL cholesterolu; v hodnotě systolického ani diastolického krevního tlaku nebyly rozdíly.

Pokud byla analyzována podskupina 106 pacientů s ADPKD s předpokládanou rychlejší progresí onemocnění (podle Mayo klasifikace C, D, E), nebyly ani v této podskupině zjištěny statisticky významné rozdíly v nárůstu objemu polycystických ledvin ani v poklesu mGFR. U pacientů užívajících pravastatin byl pokles průtoku krve ledvinami pomalejší než ve skupině s placebem, rozdíl však nebyl statisticky významný ($-12,3$ ml/min/1,73 m² vs. $-42,7$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,08$).

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly očekávaně bolesti svalů a kloubů, které se vyskytly u 11 pacientů užívajících pravastatin a u pěti pacientů užívajících placebo. Tři pacienti z každého ramene pro nežádoucí účinky odstoupili ze studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, které vede k selhání ledvin u 50 % pacientů ve věku do 60 let. Jediným lékem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) je nyní tolvaptan, který je doporučován u pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění. Jedná se o relativně drahý lék, který není některými pacienty dobře tolerován pro výrazný diuretický účinek. Snahou je tedy najít dobře tolerovaný levný lék s minimem nežádoucích účinků.

V animálních studiích bylo zjištěno, že inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A reduktázy (statiny) zpomalují růst cystických ledvin a zmírňují endoteliální dysfunkci a zlepšují efektivní průtok krve cystickými ledvinami.¹

Pravastatin byl již testován u dětí a mladých dospělých s ADPKD. Celkem 110 pacientů ve věku 8–22 let užívalo po dobu tří let 20–40 mg pravastatinu nebo placebo. Primárními cílovými ukazateli bylo porovnání vzestupu objemu polycystických ledvin o ≥ 20 %, hmotnosti levé srdeční komory a poměru albuminu/kreatininu (ACR) v moči. U významně nižšího procenta pacientů užívajících pravastatin došlo k významnému nárůstu objemu polycystických ledvin, ale i hmotnosti levé komory a ACR (69 % versus 89 %).² Jednalo se však o dětské pacienty nebo mladé dospělé se zachovalou renální funkcí s nezvětšenými cystickými ledvinami. Nárůst objemu polycystických ledvin korigovaných na výšku byl 8,4 %, tedy až 3× rychlejší než u dospělých pacientů s polycystózou. Korekce na výšku u rostoucích dětí je otázkou, ledviny se zvětšují i s růstem dětí. Na druhou stranu mohl být antiproliferační účinek statinů u dětí více vyjádřen. Statiny by tedy mohly být účinnější, pokud by jejich podávání bylo zahájeno již od dětského věku, tedy od raných stadií ADPKD.

Již u mladých pacientů s ADPKD byla popsána endoteliální dysfunkce, která je u nich spojena s poklesem krevního průtoku

Závěrem této studie je, že pravastatin u dospělých pacientů s ADPKD nezpomaluje nárůst objemu polycystických ledvin, nemá významný vliv na pokles glomerulární filtrace ani na pokles průtoku krve polycystickými ledvinami.

ledvinami. Statiny zmírňují endoteliální dysfunkci zvýšením produkce oxidu dusnatého endoteliálními buňkami a buňkami hladké svaloviny v cévách. U mladých normotenzních pacientů s ADPKD byl již po měsíci podávání 40 mg simvastatinu zjištěn nárůst efektivního průtoku plazmy ledvinami a na tepnách předloktí vazodilatace závislá na endotelu se vzestupem koncentrace oxidu dusnatého.³

Čtyřtýdenní podávání 40 mg simvastatinu u starších pacientů s ADPKD (průměrný věk 47 let) s mírnou a střední renální insuficiencí však ke změnám průtoku krve ledvinami ani k ovlivnění funkce ledvin nevedlo.⁴ I z porovnání těchto dvou malých studií hodnotících vliv na efektivní průtok plazmy polycystickými ledvinami vyplývá, že jejich pozitivní efekt je možné sledovat, pokud se zahájí podávání ve velmi časných stadiích ADPKD.

Limitací této studie je i skutečnost, že trvala pouze dva roky. Roční vzestup objemu polycystických ledvin byl 3,9 %, což je nižší než u dříve popsanych kohort pacientů s ADPKD. Vliv pravastatinu na rychlost nárůstu objemu polycystických ledvin by proto asi vyžadoval delší sledování. Dále nebyly sledovány močové nálezy ani ACR, ani jiné markery tubulárního poškození. Otázkou je i vliv podávání jiného statinu.

Závěrem lze tedy říci, že tato studie nepodporuje podávání pravastatinu u dospělých pacientů s ADPKD k ovlivnění progresu této choroby. Další studie s častěji používanými statiny a především s delší dobou sledování k posouzení účinku léčby u pacientů s ADPKD s pomalou progresí choroby budou pravděpodobně následovat. Kardiovaskulární onemocnění jsou ale nejčastější příčinou úmrtí pacientů s ADPKD, proto by statiny u ADPKD měly být podávány v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob v souladu s doporučeními pro pacienty s chronickou renální insuficiencí.

LITERATURA

1. Zafar I, Tao Y, Falk S, et al. Effect of statin and angiotensin-converting enzyme inhibition on structural and hemodynamic alterations in autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F854–F859.
2. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–896.
3. Van Dijk MA, Kamper AM, van Veen S, et al. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2152–2157.
4. Zand L, Torres VE, Larson TS, et al. Renal hemodynamic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2016;31:1290–1295.