

Bardoxolon zvyšuje u pacientů s diabetem a pokročilou renální insuficiencí glomerulární filtraci

Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. *Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Engl J Med* 2011;365:327–336.

Diabetici s chronickou renální insuficiencí jsou ohroženi vysokou (zejména kardiovaskulární) mortalitou a rizikem progresu do terminálního selhání ledvin. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB) progresi renální insuficience pouze zpomaluje, u většiny pacientů (pokud dříve nezemřou) se navzdory léčbě vyvine terminální selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou či transplantací.

Chronická renální insuficience je spojena s mikrozánětem a oxidačním stresem, které mohou přispívat k endotelové dysfunkci, skleróze glomerulů a fibróze renálního intersticia a tím k progresi chronické renální insuficience (Cachofeiro et al., 2008).

Bardoxolon methyl (přírodní derivát kyseliny oleanolové) má antioxidantní a protizánětlivé účinky, aktivuje systém Keap1-Nrf2, který hraje důležitou roli v udržování funkce a struktury ledvin (Serhan et al., 2008, Sporn et al., 2011). Bardoxolon interaguje s cysteinovými zbytky Keap1, a tím umožňuje translokaci Nrf2 do jádra s následnou stimulací transkripce řady cytoprotektivních genů. Struktura a aktivita bardoxolonu připomíná prostaglandiny s cyklopentenonovým kruhem, které jsou endogenními aktivátory Nrf2 a přispívají k regresi zánětu (Kobayashi et al., 2005). Protizánětlivé účinky bardoxolonu jsou podobné jako u cyklopentenonových prostaglandinů zprostředkovány inhibicí prozánětlivého transkripčního faktoru NFκB (Straus et al., 2000). Ve studii II. fáze bylo prokázáno, že osmitýdenní podávání bardoxolonu významně zvýšilo odhadovanou glomerulární filtraci (Pergola et al., 2011).

V komentované studii (BEAM) byl sledován vliv léčby bardoxolonem na odhadovanou glomerulární filtraci (GF) u pacientů s diabetem a pokročilou chronickou renální insuficiencí po 24, resp. 52 týdnech. Zařazení do ní byli pacienti s diabetem 2. typu a středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou GF 20–45 ml/min/1,73 m². Všichni zmínění pacienti (s výjimkou těch, kteří tuto léčbu netolerovali) museli být léčeni alespoň osm týdnů před zařazením do studie inhibitory ACE nebo ARB. Mezi vylučovací kritéria patřil diabetes 1. typu, nediabetické onemocnění ledvin, glykovaný hemoglobin > 10 %, jaterní dysfunkce a kardiovaskulární příhoda v posledních třech měsících před zařazením do studie.

Z 573 pacientů, jejichž screening proběhl na 43 místech USA, bylo do studie zařazeno 227 pacientů, náhodně randomizovaných ve stejném poměru k placebo nebo léčbě bardoxolonem v dávkách 25, 75 nebo 150 mg jednou denně po dobu 52 týdnů. Cílová dávka byla nastavena dle tolerance postupně během 8–20 týdnů, a poté podávána až do konce sledovaného období. Pacienti byli dále sledováni čtyři týdny po skončení studie. Pacienti byli vstupně stratifikováni dle glomerulární filtrace vypočtené podle vzorce MDRD se čtyřmi proměnnými (< 30 ml vs. > 30 ml/min/1,73 m²) a poměru albumin/kreatinin v moči (< 300 vs. > 300 mg/g) a glykovaného hemoglobinu (< 7 % vs. > 7 %).

Primárním sledovaným parametrem byla změna glomerulární filtrace 24, resp. 52 týdnů po zahájení léčby bardoxolonem ve srovnání se vstupní glomerulární filtrací.

Předem určenou dávku bardoxolonu dosáhlo během 20 týdnů a užívalo v 52. týdnu léčby 81 % pacientů randomizovaných k 25 mg

bardoxolonu, 42 % randomizovaných k 75 mg a 25 % randomizovaných ke 150 mg bardoxolonu. Podskupiny se mezi sebou nelišily ve vstupních parametrech, průměrný věk činil 67 let, glykémie byla dobře kontrolována, 98 % pacientů užívalo inhibitor ACE, ARB, nebo obojí. Dvě procenta pacientů tuto léčbu netolerovala. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 32,4 ± 6,9 ml/min/1,73 m², 37 % pacientů bylo normoalbuminurických, 29 % mikroalbuminurických a 34 % makroalbuminurických. Odhadovaná GF vzrostla během čtyř týdnů od zahájení léčby ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem, hodnoty GF dosáhly vrcholu v 12. týdnu, a během 52 týdnů poté zůstávaly relativně stabilní. Po 24 týdnech byla odhadovaná GF ve srovnání s placebem signifikantně vyšší ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem (o 8,2 ± 1,5 ml ve skupině léčené 25 mg, o 11,4 ± 1,5 ml ve skupině léčené 75 mg a o 10,4 ± 1,5 ml ve skupině léčené 150 mg [p < 0,001 pro srovnání s placebem]). Rozdíl mezi skupinami, jimž bylo podáváno 25, resp. 75 mg, byl statisticky významný (p = 0,04), ale mezi skupinami léčenými 75, resp. 150 mg již statisticky významný nebyl. Po 52 týdnech byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami léčenými bardoxolonem a skupinou placebovou podobné (5,8 ± 1,8 ml vs. 10,5 ± 1,8 ml vs. 9,3 ± 1,9 ml). V placebové větvi se odhadovaná GF během doby sledování nezměnila.

Po 52 týdnech odhadovaná glomerulární filtrace klesla u 54 % pacientů užívajících placebo, ale jen u 20, 21, resp. 27 % pacientů léčených jednotlivými dávkami bardoxolonu. Čtyři týdny po podání poslední dávky studijní medikace zůstávala u pacientů léčených bardoxolonem odhadovaná GF mírně vyšší než v placebové skupině (o 0,7 ± 1,6 ml, 2,5 ± 1,6 ml, resp. 2,3 ± 1,7 ml v jednotlivých bardoxolonových skupinách) a korelovala s dosaženou GF na konci 52. týdne. V placebové větvi byla odhadovaná GF v 56. týdnu ve srovnání se vstupní hodnotou mírně nižší (–0,6 ± 1,1 ml). Vzestup GF byl ve všech třech bardoxolonových skupinách provázen na konci 24. týdne studie ve srovnání s placebem statisticky významným poklesem sérových koncentrací urey, fosfátů, kyseliny močové a magnezia, negativně korelujícím se vzestupem glomerulární filtrace. Ve skupinách léčených 75 a 150 mg bardoxolonu byl ve 24. i 52. týdnu zaznamenán mírný, ale statisticky významný vzestup poměru albumin/kreatinin. Na konci 56. týdne (4 týdny po vysazení bardoxolonu) se poměr albumin/kreatinin vrátil ke vstupním hodnotám.

Nežádoucí účinky (většina z nich mírná nebo středně závažná) se vyskytovaly častěji u pacientů léčených bardoxolonem než ve skupině placebové. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl stejný v placebové i bardoxolonových skupinách. Z nežádoucích účinků se u pacientů léčených bardoxolonem nejčastěji dostávaly svalové křeče, které se vyskytly u 42 % pacientů ve skupině, kde bylo podáváno 25 mg, 61 % ve skupině, která užívala 75 mg, a 59 % ve skupině se 150 mg bardoxolonu, ale jen u 18 % pacientů v placebové větvi. Svalové křeče se nejčastěji objevovaly v prvních 12 týdnech studie, postihovaly zejména lýtka a ustupovaly i bez vysazení studijní medikace. U pacientů užívajících bardoxolon se také častěji vyskytovala hypomagnezémie, ale bez bezprostřední souvislosti s výskytem křečí. U 71 % pacientů léčených bardoxolonem se vyskytl mírný vzestup aminotransferáz (u 11 % vyšší než trojnásobek horního limitu normy), který vrcholil ve 2–4. týdnu po zahájení terapie nebo zvýšení dávky léku a obvykle ustoupil (bez recidivy) i při pokračování v léčbě.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Potlačení zánětu a oxidačního stresu by mohlo zpomalit, zastavit, nebo event. zvrátit pokles glomerulární filtrace u pacientů s chro-

nickou renální insuficiencí krátkodobými funkčními (hemodynamickými) a dlouhodobými (strukturálními) účinky.

Působení bardoxolonu na systém Keap1-Nrf2 má protizánětlivé i antioxidační účinky. Vyřazení Nr2 v myším modelu má za následek strukturální a funkční poškození ledvin s aktivací zánětu a oxidačního stresu. V experimentálním modelu akutního poškození ledvin bardoxolon indukoval Nrf2 v glomerulárních endoteliích a kortikálních peritubulárních kapilárách a potlačil zánětlivé změny v renálním intersticiu s následným poklesem sérových koncentrací urey a zmírnění glomerulárního i tubulárního poškození.

V komentované studii BEAM vedlo denní podávání bardoxolonu u pacientů s diabetem 2. typu a pokročilou chronickou renální insuficiencí k trvalému významnému vzestupu glomerulární filtrace. Rychlost nástupu účinku (během cca 12 týdnů) ukazuje na krátkodobý vliv, který může být následován vlivem dlouhodobým, pro který svědčí zejména částečné přetrvávání účinku bardoxolonu čtyři týdny po jeho vysazení (po 17 poločasech bardoxolonu). Vzestup GF neměl ve studii BEAM žádný vztah k vývoji albuminurie, podobně jako tomu bylo v jiné studii při podávání protizánětlivého a antifibrotického léku pirfenidonu. Předchozí studie ukázaly, že bardoxolon není tubulotoxický. I když to ve studii BEAM nebylo studováno, snížené koncentrace fosfátů, kyseliny močové a magnezia u pacientů léčených bardoxolonem naznačují, že bardoxolon ale může mít přímé účinky na tubulární transport.

Pacienti léčení ve studii BEAM bardoxolonem měli vyšší albuminurii, jejíž mechanismus je nejasný a nebyl studován. Autoři spekulují, že mírný a reverzibilní vzestup albuminurie může souviset s vyšší GF a nižší tubulární absorpcí albuminu. U některých pacientů ve studii BEAM došlo k mírnému vzestupu krevního tlaku (bez korelace se vzestupem GF a albuminurie), dle autorů pak vyšší krevní tlak mohl u některých pacientů přispět k vzestupu GF, rozhodně to však nebyl rozhodující mechanismus. Pokud by byl hlavní mechanismus vzestupu GF a albuminurie hemodynamický, existovalo by zde pochopitelně riziko, že delším důsledkem podávání bardoxolonu může být naopak akcelerovaná glomeruloskleróza v důsledku bardoxolonem navozené hyperfiltrace.

Mechanismus bardoxolonem indukovaných svalových spasmů je nejasný, ale může souviset se zvýšeným vychytáváním glukózy ve svalech indukovaným inzulinem.

Studie BEAM otevírá možnost nejen zpomalit, ale zastavit, nebo dokonce i zvrátit progresi chronické renální insuficience. Zásadní je, že bardoxolon zvýšil glomerulární filtraci u pacientů s velmi pokročilou renální insuficiencí, u nichž bychom očekávali velice omezenou renální funkční rezervu, a také skutečnost, že tento účinek byl zaznamenán u pacientů léčených inhibitory ACE a ARB. Je tedy na inhibici systému renin-angiotenzin nezávislý a účinky bardoxolonu jsou aditivní. Velmi důležité je přesnější pochopení mechanismu účinku bardoxolonu. Převažuje tedy účinek funkční – hemodynamický, nebo strukturální – vliv na glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu? Čistě hemodynamický účinek pochopitelně by mohl být, jak výše uvedeno, z dlouhodobého hlediska nevýhodný.

Pozitivní vliv bardoxolonu na riziko vývoje terminálního selhání ledvin bude tedy teprve muset potvrdit velká randomizovaná dvojitě slepá studie BEACON, která bude u 1 600 pacientů v 300 centrech po celém světě srovnávat vliv bardoxolonu a placeba na kombinovaný primární sledovaný parametr definovaný jako progresse do terminálního selhání ledvin nebo

kardiovaskulární smrt. Výsledky této studie by měly být k dispozici v roce 2013.

Literatura

- Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008;111:S4–S9.
- Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:385–394.
- Pergola P, Krauth M, Huff JW, et al. Effect of bardoxolone on kidney function in patients with T2D and stage 3b-4 CKD. *Am J Nephrol* 2011;33:469–476.
- Serhan CN, Chiang N, van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:349–361.
- Sporn MB, Liby KT, Yore MM, et al. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J Nat Prod* 2011;17:537–545.
- Straus DS, Pascual G, Li M, et al. 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4844–4849.