

Antagonista endotelinu avosentan u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně snižuje proteinurii, ale za cenu retence tekutin

Mann JFE, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.

Blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu zpomalují u pacientů s diabetickou nefropatií progresi chronické renální insuficience, ale navzdory tomu 15–20 % pacientů s diabetickou nefropatií léčených antagonisty angiotensinu progreduje během 2,5–3,5 let do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Potřeba dalších léčebných postupů, které by dále zpomalily, nebo dokonce zastavily progresi chronické renální insuficience, je tedy naléhavá. Aktivace receptoru pro endotelin typu A (ET_A) hraje důležitou roli v patogenezi proteinurie (Barton, 2008). Krátkodobé (dvanáctitýdenní) studie prokázaly, že avosentan, který inhibuje převážně receptor ET_A, snižuje proteinurii u pacientů léčených maximální dávkou inhibitorů systému renin-angiotensin (Wenzel et al., 2009), dlouhodobý účinek antagonistů endotelinu na renální funkci je ale nejistý.

V komentované studii ASCEND (A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Effect of the Endothelin Receptor Antagonist Avosentan on Time to Doubling of Serum Creatinine, End Stage Renal Disease or Death in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy) bylo 1 392 (z původně plánovaných 2 364) pacientů (ve věku 21–80 let) s diabetem 2. typu (trvajícím alespoň tři roky a léčeným perorálními antidiabetiky nebo inzulinem s poměrem albumin/kreatininu alespoň 35 mg/mmol kreatininu a sérovou koncentrací kreatininu 115–265 μmol/l u mužů a 106–265 μmol/l u žen), kteří byli léčeni alespoň šest měsíců inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu nebo jejich kombinací, randomizováno k léčbě antagonistou endotelinu avosentanem (v dávce 25 nebo 50 mg) nebo placebem. Do studie nebyli zařazeni mj. pacienti s diabetem 1. typu, nediabetickým onemocněním ledvin, po transplantaci ledvin, s kalkulozanou glomerulární filtrací < 15 ml/min/1,73 m², krevním tlakem > 160/110 mm Hg, chronickým srdečním selháním NYHA III–IV, glykovaným hemoglobinem > 12 %, anamnézou akutního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody nebo po koronární revaskularizaci. Do studie

nebyli zařazeni ani pacienti užívající spironolacton, eplerenon nebo amiodaron. Cílový krevní tlak byl < 130/85 mm Hg (k dosažení tohoto cílového tlaku bylo dovoleno zvýšit dávku inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, event. přidat i diuretikum, blokátor kalciového kanálu nebo beta-blokátor a další antihypertenziva).

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl 61 let, cca 70 % bylo mužů, průměrný BMI byl 30, cca 30 % pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční, 14 % pacientů mělo chronické srdeční selhání, průměrný vstupní krevní tlak byl 137/77 mm Hg, glykovaný HbA_{1c} 8 %, sérová koncentrace kreatininu 185 μmol/l, střední vstupní albuminurie byla 160 mg/mmol kreatininu. Celkem 66 % pacientů bylo léčeno inzulinem, 11 % glitazony, 67 % inhibitory ACE, 42 % antagonisty angiotensinu, 44 % blokátory kalciových kanálů, 35 % beta-blokátory, 64 % diuretiky a statiny užívalo 56 % pacientů.

Primární složený sledovaný cílový parametr zahrnoval zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, terminální selhání ledvin (kalkulovaná glomerulární filtrace < 15 ml/min, nebo nutnost dialýzy či transplantace ledvin) nebo smrt. Sekundárními sledovanými parametry byly poměr albumin/kreatinin v moči a kardiovaskulární prognóza. Diagnóza chronického srdečního selhání vyžadovala, aby pacient vykazoval typické příznaky srdečního selhání, byl pro srdeční selhání nově léčen, a navíc byl přijat alespoň na 24 hodin do nemocnice.

Studie byla předčasně ukončena po střední době sledování jen čtyři měsíce (nejdelší doba sledování ve studii byla 16 měsíců) pro zvýšený počet kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených avosentanem.

Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možno prokázat žádný vliv avosentanu na progresi renální insuficience a mortalitu, rovněž rychlost ztráty glomerulární filtrace byla ve všech třech větvích podobná (2,5–4 ml/min/6 měs.), avosentan ale statisticky vysoce významně snížil poměr albumin/kreatinin v moči, který klesl u pacientů léčených 25 mg avosentanu o 44,3 % a u pacientů léčených 50 mg avosentanu o 49,3 %, naproti tomu u pacientů s placebem jen o 9,7 %.

Tělesná hmotnost se během sledování v žádné z větví statisticky významně nezměnila (i když u pacientů léčených avosentanem byl trend k mírnému vzestupu tělesné váhy o 0,4, resp. 0,3 kg, systolický i diastolický krevní tlak ale klesl v obou avosentanových větvích asi o 3–4 mm Hg a nezměnil se ve větvi placebové. Cílový krevní tlak dosáhlo po třech měsících léčby 67 %, resp. 63 % pacientů léčených avosentanem a jen 50 % pacientů na placebo. Nežádoucí účinky, které vedly k předčasnému ukončení studie, se vyskytly významně častěji u pacientů léčených avosentanem (19,6 %, resp. 18,2 %) než u pacientů na placebo (11,5 %), rozdíl byl způsoben zejména vyšším výskytem retence tekutin a srdečního selhání u pacientů léčených avosentanem. U pacientů léčených avosentanem došlo ke statisticky významnému poklesu hemoglobinu o 11,4, resp. 11 g/l, v placebové větvi se hemoglobin statisticky významně nezměnil (pokles o 0,1 g/l). Rozdíly v mortalitě (4,6 %, resp. 3,6 % u pacientů léčených avosentanem vs. 2,6 % u pacientů s placebem) nebyly statisticky významné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Avosentan tedy u pacientů s diabetem léčených inhibicí systému renin-angiotensin dále významně snížil proteinurii, ale zvýšil také významně retenci tekutin a výskyt srdečního selhání se (statisticky nevýznamným) trendem ke zvýšení mortality u pacientů léčených 50 mg avosentanem. Vyšší dávka avosentanu také vedla

k významnějšímu poklesu kalkulované glomerulární filtrace, obě dávky avosentanu snížily hodnotu hemoglobinu a u pacientů léčených avosentanem se také častěji vyskytovala hypoglykémie a hypotenze.

Endotelin má dva typy receptorů (ET_A a ET_B), jejichž stimulace má částečně antagonistický účinek. Aktivace ET_A vede k vazokonstrikci, hypertenzi, endotelové dysfunkci, inzulinové rezistenci a stimuluje i zánět a fibrózu. Naproti tomu aktivace renálních receptorů ET_B má natriuretický účinek. Antiproteinurický účinek endotelinových antagonistů je nepochybně zprostředkován inhibicí receptoru ET_A . Výrazný antiproteinurický účinek avosentanu, antagonisty endotelinu inhibujícího převážně receptor ET_A , byl prokázán v nedávno publikované krátkodobé (tříměsíční) studii u 286 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií (Wenzel et al., 2009). V dávkách 5–50 mg snížil avosentan proteinurii o 28,7–44,8 %.

V komentované studii ASCEND měl avosentan impresivní účinek na proteinurii, kterou snížil u pacientů již léčených inhibitory systému renin-angiotensin o téměř 50 %. Takovýto pokles proteinurie byl ve studii RENAAL (Brenner et al., 2001) spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 50 % (de Zeeuw et al., 2004). Pokles proteinurie navozený avosentanem jistě nelze vysvětlit jen malým rozdílem v krevním tlaku ve srovnání s placebem, význam počátečního mírného poklesu glomerulární filtrace navozeného vyšší dávkou avosentanu pro jeho případný dlouhodobý renoprotektivní účinek nelze vzhledem ke krátké době sledování posoudit.

U pacientů léčených avosentanem došlo zřejmě nejen k retenci tekutin (rozdíl ve váze nebyl statisticky významný), ale také k jejich redistribuci. Sklon k retenci tekutin byl u avosentanu pozorován při dávkách vyšších než 5 mg/den, snad v důsledku jeho omezené ET_A selektivity (Wenzel et al., 2009) a inhibice receptorů ET_B . Selektivní antagonisté ET_A skutečně k retenci sodíku nevedou a mají spíše účinek natriuretický (Ritz a Wenzel, 2010). Je zajímavé, že u pacientů s chronickým srdečním selháním antagonisté receptorů ET_A sice zvyšovali riziko periferních otoků, ale nikoli plicního edému (Kelland a Webb, 2006). Je jistě možné, že ke zvýšenému výskytu retence tekutin přispěl ve studii ASCEND i výběr studovaných pacientů; již vstupně mělo cca 15 % studovaných proteinurických pacientů s diabetickou nefropatií periferní otoky. Pokles hemoglobinu u pacientů léčených avosentanem velmi pravděpodobně souvisel alespoň zčásti s retencí tekutin. Příčinou zvýšené retence tekutin mohla být kromě již přítomného méně závažného srdečního selhání (NYHA I–II) také léčba blokátory kalciových kanálů (45 %) a glitasony (10 %), rozdíly mezi pacienty léčenými avosentanem a placebem to však jistě nevysvětluje. Klinicky je velmi obtížné odlišit retenci tekutin od srdečního selhání, ale jistě alarmující je trend k vyšší mortalitě u pacientů léčených avosentanem.

Avosentan (a další antagonisté receptorů ET_A) tedy představují nadějný lék pro léčbu diabetické nefropatie, otázkou ale je, zda je šance udržet velký antiproteinurický účinek a minimalizovat negativní vliv na retenci tekutin. Kromě vyšší ET_A selektivity a nižších dávek endotelinových antagonistů může být důležitá zvýšená opatrnost u pacientů léčených antagonisty endotelinu (vyloučení pacientů s chronickým srdečním selháním, monitorace tělesné hmotnosti a hemoglobinu, vynechání dalších léků, které mohou přispívat k retenci tekutin, jako jsou antagonisté kalcia a glitasony) a také omezení sodíku v dietě a léčba diuretiky. Zda mají antagonisté endotelinu místo v léčbě diabetické a jiných nediabetických nefropatií, však ukáží teprve další klinické studie.

Literatura

- Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:490–501.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
- Kelland NF, Webb DJ. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: a question of dose? *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:696–699.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Ritz E, Wenzel R. Endothelin receptor antagonists in proteinuric renal disease: every rose has its thorn. *J Am Soc Nephrol* 2010; doi:10.1681/ASN.2010010047.
- Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, et al. The endothelin antagonist avosentan reduces albumin excretion rate in diabetic patients with macroalbuminuria. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:655–664.