

## Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími renální fibrózu?

Cho ME, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:906–913.

**P**rognoza pacientů s různými typy glomerulopatií je určována především rozsahem intersticiální fibrózy. Současné terapeutické postupy včetně podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II zpomalují progresi chronické renální insuficience, ale nezastavují ji.

Progresi plicní fibrózy a jaterní cirhózy příznivě ovlivnil pirfenidon podávaný per os (Azuma et al., 2005; Armendariz-Borunda et al., 2006). Léčba pirfenidonom je dobře tolerována, k nežádoucím účinkům patří dyspepsie, ospalost a fotosenzitivita. Mechanismus účinku pirfenidonu není zcela jasný, ale pravděpodobně jde o kombinaci snížené produkce hlavního profibrogenního cytokinu TGFβ, interference s účinkem TGFβ a interakce s reaktivními formami kyslíku (Cain et al., 1998). Pirfenidon snížil rozsah fibrózy a omezil ztrátu glomerulární filtrace u různých experimentálních nefropatií, např. 5/6 nefrektomie (Shimizu et al., 1997).

Do otevřené pilotní studie bylo v jednom centru zařazeno celkem 21 dospělých pacientů (starších 18 let) s biopsicky prokázanou fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS – u 15 pacientů idiopatickou, u dvou kolabující a v jednom případě sekundární u srpkovité anémie) s měsíční ztrátou glomerulární filtrace > 0,35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> během šesti měsíců před zařazením do studie, kteří nesměli být léčeni v posledních dvou měsících žádnými imunosupresivy včetně kortikosteroidů a v posledních šesti měsících cyklosporinem, ale byli léčeni inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II. Pacienti museli mít dobrou kontrolu krevního tlaku (< 130/80 mm Hg při > 75 % měření). Do studie nemohli být mj. zařazeni pacienti po infarktu myokardu či s peptickým vředem v posledních šesti měsících a pacienti se závažnějším jaterním onemocněním. Studie trvala 12 měsíců, s možností prodloužení o dalších 24–48 měsíců u vybraných pacientů, u nichž došlo k alespoň 25% poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace při podávání pirfenidonu. Pirfenidon byl podáván v dávce třikrát denně 400 mg, která byla během dvou týdnů zvýšena při dobré toleranci pirfenidonu na třikrát 800 mg. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě vzorce ze studie MDRD s pěti proměnnými (rasa, věk, pohlaví, sérová koncentrace urye a kreatininu). Změny glomerulární filtrace byly hodnoceny jako poměr mezi rychlostí poklesu glomerulární filtrace v době podávání pirfenidonu a rychlostí poklesu glomerulární filtrace v bazálním období (půl roku před zahájením léčby pirfenidonom).

Z 21 zařazených pacientů léčbu časně (do 4 týdnů) ukončili tři pacienti (kolorektální karcinom, výrazný sedativní účinek pirfenidonu, non-compliance). Hodnoceno bylo tedy jen zbývajících 18 pacientů (11 mužů a 7 žen, 8 pacientů bylo afrického, 8 evropského a 2 asijského původu), kteří byli léčeni po střední dobu 13 měsíců. Roční léčbu ukončilo 11 pacientů, u zbývajících sedmi byl pirfenidon vysazen pro nežádoucí účinky (fotodermatitida vs. poléková hepatitida) nebo pro neúčinnost. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 26 ± 9,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, střední bazální proteinurie byla 2,8 g/24 hodin. Všichni pacienti byli léčeni blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II s výjimkou dvou, kteří je netolerovali (angioedém, hypotenze).

Střední pokles glomerulární filtrace během bazálního období byl –0,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, během podávání pirfenidonu byl střední pokles glomerulární filtrace –0,45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U 13 pacientů došlo během léčby pirfenidonom ke zpomalení progresu renální insuficience, u tří pacientů se během léčby pirfenidonom rychlost progresu renální insuficience zvýšila, u dvou pacientů nebyla rychlost ztráty glomerulární filtrace pirfenidonom ovlivněna. Léčba byla prodloužena u devíti pacientů, u čtyř pacientů dokonce o více než 24 měsíců. U pacientů, u nichž byla léčba prodloužena, došlo během prvního roku léčby pirfenidonom k poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace z –0,48 na –0,17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, během prodloužené léčby pirfenidonom se však rychlost ztráty glomerulární filtrace vrátila u těchto pacientů k původním hodnotám. Pirfenidon neměl žádný vliv na proteinurii.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Renální fibróza, kombinace glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, se vyskytuje v terminální fázi všech progresivních chronických nefropatií. V patogenezi renální fibrózy hraje roli zvýšená produkce extracelulární matrix, její snížená degradace, transdiferenciace tubulárních epitelových buněk na mesenchymální buňky, infiltrace renálního intersticia monocyty a lymfocyty aj. Klíčovou roli ve většině těchto procesů hraje TGFβ. V experimentálních studiích je možno blokovat účinek TGFβ protilátkami proti TGFβ, protismyslnými oligonukleotidy nebo přirozenými inhibitory TGFβ, jako jsou relaxin či decorin. Hlavní výhodou pirfenidonu (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridon) je možnost jeho perorálního podávání. I když byly antifibrogenní účinky pirfenidonu prokázány v několika experimentálních modelech (např. plicní fibróza, peritoneální skleróza, srdeční fibróza) i pilotních klinických studiích (plicní fibróza, jaterní fibróza či neurofibromatóza), není jejich mechanismus zcela jasný. Pirfenidon snižuje produkci TGFβ a jeho působení na extracelulární matrix, inhibuje účinky TNFα, působí jako lapač reaktivních forem kyslíku, inhibuje syntézu kolagenu, proliferaci fibroblastů a infiltraci tkání makrofágy (Shibab, 2007). Expres TGFβ byla např. v modelu experimentální plicní fibrózy snížena pirfenidonom o 80 % (Iyer et al., 1999).*

*Komentovaná studie ukazuje, že pirfenidon může mít příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience i u některých pacientů s pokročilou fokálně segmentální glomerulosklerózou. Pirfenidon v komentované studii na rozdíl např. od inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II neovlivnil proteinurii, neovlivňuje tedy pravděpodobně významným způsobem glomerulární hemodynamiku. U pacientů, jimž byl pirfenidon podáván déle než rok, docházelo k oslabení až vymizení jeho renoprotektivního účinku, což může být způsobeno např. akcelerací ztráty renální funkce při progresi renální insuficience či menší účinnosti pirfenidonu u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (omezená reverzibilita pokročilých změn).*

*Komentovaná studie je pouze malou pilotní nekontrolovanou studií, jejíž relativně slibné výsledky bude nutno potvrdit rozsáhlejší randomizovanou kontrolovanou studií. Studie se zaměřila na malý počet nemocných s pokročilou renální insuficiencí u fokálně segmentální glomerulosklerózy různé etiologie. Její výsledky tedy jistě nelze generalizovat pro všechny chronické nefropatie a dokonce ani pro všechny pacienty s fokálně segmentální glomerulosklerózou. Nedostatkem také je, že u pacientů nebyly prováděny opakované biopsie, nelze tedy posoudit, zda opravdu došlo k zastavení progresu či dokonce regresi intersticiální fibrózy a glomerulosklerózy. Zajímavé by bylo jistě sledovat, zda došlo při terapii pirfenidonom ke snížení exprese TGFβ v renální tkáni. V současné době probíhá randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze II hodnotící bezpečnost a účinnost pirfenido-*

*nu u pacientů s diabetickou nefropatií. Výsledky této studie by mohly výrazně zpřesnit naše představy o možném účinku pirfenidonu u chronických nefropatií.*

*I když jsou tedy pokusy o přímé ovlivnění renální fibrózy snížením produkce TGF $\beta$  teprve v začátcích, představují nadějný doplněk ke stávající terapii inhibitory ACE nebo antatonisty angiotensinu, které progresi chronické renální insuficience zpomalují, nedokáží ji však zcela zastavit či dosáhnout její regrese.*

## **Literatura**

Armendariz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-Garcia E, et al. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. Gut 2006;55: 1663–1665.

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1040–1047.

Cain WC, Stuart RW, Lefkowitz DL, et al. Inhibition of tumor necrosis factor and subsequent endotoxin shock by pirfenidone. Int J Immunopharmacol 1998;20:685–695.

Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 1999;291:367–373.

Shibab FS. Do we have a pill for renal fibrosis? Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 876–878.

Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, et al. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. Kidney Int Suppl 1997;63: S239–S243.