

Vliv tolvaptanu na krevní tlak u polycystické choroby ledvin: *post hoc* analýza studie TEMPO 3:4

Heida JE, Gansevoort RT, Torres VE, et al. The Effect of Tolvaptan on BP in Polycystic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of the TEMPO 3:4 Trial.

J Am Soc Nephrol 2021; Apr 22:ASN.2020101512. doi: 10.1681/ASN.2020101512.

Při autozomálně dominantní polycystické chorobě ledvin (ADPKD) se hypertenze vyskytuje u 50–70 % pacientů již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let.

Zde se jedná o *post hoc* analýzu studie TEMPO 3:4, která trvala tři roky a zahrnovala 1 445 pacientů s ADPKD randomizovaných v poměru 2 : 1 k podávání tolvaptanu a placebo. Krevní tlak byl měřen při screeningové návštěvě, poté za tři týdny, za tři měsíce, a nakonec každé čtyři měsíce po celé tři roky. Měření systolického a diastolického krevního tlaku bylo provedeno dvakrát za standardních podmínek manuálně, při rozdílu nad 5 mm Hg mezi dvěma měřeními byla provedena další dvě měření. Dále byly sledovány koncentrace sodíku v plazmě, hodnoty cholesterolu, glukózy a imunofluorescenčně byla stanovována hodnota kopeptinu jako náhradního markeru za vazopresin. Hypertenze byla definována jako krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg nebo užívání antihypertenzní medikace. Průměrný krevní tlak byl vypočítán jako diastolický tlak +0,412 (systolický tlak – diastolický tlak). Krevní tlak byl srovnatelný u 961 pacientů léčených tolvaptanem ($129 \pm 14/82,5 \pm 9,9$ mm Hg) s krevním tlakem 484 pacientů ze skupiny placebo ($128 \pm 14/82,4 \pm 9,3$ mm Hg). Hypertenzi mělo 81 % pacientů ze skupiny s tolvaptanem a 84 % pacientů ze skupiny s placebem. Počet a dávky antihypertenzních léků se také významně nelišily. Pacienti léčení tolvaptanem měli vyšší index tělesné hmotnosti (BMI), hodnotu cholesterolu a objem polycystických ledvin.

Za tři týdny krevní tlak klesl v obou skupinách, zvýšilo se množství antihypertenzních léků. V rameni s tol-

vaptanem klesla tělesná hmotnost a vzrostla koncentrace sodíku v plazmě. U pacientů s normotenzí při podávání tolvaptanu po třech týdnech významně stoupl diastolický tlak ve srovnání s normotenzní skupinou s podáváním placebo ($79,7 \pm 8,9$ mm Hg versus $77,1 \pm 8,2$ mm Hg, $p = 0,03$). V hypertenzní skupině rozdíl v krevním tlaku po třech týdnech nebyl zaznamenán.

Na konci tříleté studie byl systolický i diastolický tlak významně nižší u hypertenzních pacientů v tolvaptanovém rameni ve srovnání s placebem (systolický tlak 126 ± 13 mm Hg versus 129 ± 14 mm Hg, $p = 0,02$, diastolický tlak $81,2 \pm 9,5$ mm Hg versus $82,6 \pm 10$ mm Hg, $p = 0,01$). Průměrný krevní tlak byl významně nižší v tolvaptanovém rameni již po 28 měsících ($99,7 \pm 9,4$ mm Hg versus $100,9 \pm 10,2$ mm Hg, $p = 0,04$). Počet a dávky antihypertenziv se mezi oběma skupinami významně nelišily. V tolvaptanovém rameni měli pacienti vyšší hodnotu sodíku a kopeptinu. U normotenzních pacientů obou ramen významné rozdíly nebyly zjištěny.

Následně tři týdny po vysazení tolvaptanu systolický i diastolický tlak sice stoupl (systolický tlak ze 125 ± 12 mm Hg na 127 ± 12 mm Hg, diastolický tlak z $80,4 \pm 8,9$ mm Hg na $81 \pm 8,6$ mm Hg), přesto byl v tolvaptanovém rameni významně nižší než před zahájením podávání tolvaptanu.

Závěrem této *post hoc* analýzy studie TEMPO 3:4 bylo, že dlouhodobé podávání tolvaptanu významně snížilo krevní tlak u hypertenzních pacientů, a i tím může dojít ke zpomalení progresu ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Během tříletého sledování ADPKD pacientů léčených tolvaptanem ve studii TEMPO 3:4 došlo k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při léčbě tolvaptanem versus 5,5 % při podávání placebo) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ($-2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ versus $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$).¹ Největší prospěch z terapie měli muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (více než 1 000 ml, hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50 % pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10 % nemocných. Částečně to bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Podávání tolvaptanu vedlo i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Efekt na krevní tlak popisován nebyl.

V této post hoc analýze studie TEMPO 3:4 autoři hodnotí vliv tolvaptanu na krevní tlak krátce po zahájení léčby, během léčby, na konci studie a tři týdny po jejím skončení. Tři týdny po zahájení studie v obou studijních ramenech – s tolvaptanem i placebem – došlo k poklesu krevního tlaku v antihypertenzní skupině. Tento nálezný mohl být spojen s poklesem stresu z nového léku. Vasopresin působí antidiuretický přes V_2 receptory na tubulech ledvin, na druhou stranu působí i vazokonstrikčně přes V_{1a} receptory na cévách.² Po podání tolvaptanu dochází k zablokování V_2 receptorů, následně ke vzestupu koncentrace vasopresinu, což by mohlo vést k větší vazokonstrikci přes

V_{1a} receptory, a tím ke zhoršení hypertenze. V_{1a} receptory jsou ale i v tubulech ledvin a jejich aktivace vede ke zvýšení natriurézy. Blokáci V_2 receptorů dojde také ke snížení vstřebávání sodíku v ledvinách. Nižší cirkulující objem při polyurii by mohl vést k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron, což ale experimentálně nebylo zjištěno.³ Naopak však dochází ke snížené aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron prostřednictvím V_2 receptorů i přes snížený cirkulující objem. Po třech týdnech došlo ke vzestupu diastolického tlaku u pacientů bez hypertenze léčených tolvaptanem. Pravděpodobně se zde projevil významnější vazokonstrikční efekt tolvaptanu na cévy.

Po třech letech užívání tolvaptanu u hypertenzních pacientů s ADPKD došlo ke statisticky významnému poklesu systolického, diastolického i průměrného krevního tlaku ve srovnání s hypertenzními pacienty s ADPKD, jimž bylo podáváno placebo. Nebyl zaznamenán rozdíl v množství a dávkách antihypertenziv. Přestože převažovaly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a sartany, byla podávána antihypertenziva z různých skupin. Krevní tlak byl zjišťován ze dvou měření při kontrole po pěti minutách v klidu, nebyl ani jednou proveden 24hodinový monitoring krevního tlaku. Delší doba sledování by pravděpodobně vedla k dalšímu poklesu krevního tlaku danému hlavně zvýšenou natriurézou a sníženým cirkulujícím volem.

Tato post hoc analýza i přes řadu limitací ukazuje dlouhodobý příznivý efekt tolvaptanu na krevní tlak u pacientů s ADPKD a hypertenzí.

LITERATURA

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. TEMPO 3:4 Trial Investigators-tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.
2. Feng JJ, Arendshorst WJ. Enhanced renal vasoconstriction induced by vasopressin in SHR is mediated by V_1 receptors. *Am J Physiol* 1996;271:304–313.
3. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, et al. Tolvaptan, an orally active vasopressin V_2 receptor antagonist – pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:1–13.