

Vliv hydrochlorothiazidu a metforminu na diurézu u ADPKD při podávání tolvaptanu

Kramers BJ, Koorevaar IW, van Gastel MDA, et al. Effect of hydrochlorothiazide and metformin on aquaresis and nephroprotection by a vasopressin V2 receptor antagonist in ADPKD.

Clin J Am Soc Nephrol 2022;17:507–517.

KLÍČOVÁ SLOVA: hydrochlorothiazid – metformin – polycystóza ledvin – polyurie – tolvaptan

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je v 90 % případů způsobena mutacemi ve dvou genech – PKD1 a PKD2. Pacienti s mutacemi v genu PKD1 mají horší prognózu onemocnění, k selhání ledvin dochází většinou ve věku mezi 50. a 60. rokem. K léčbě pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD byl již v roce 2015 schválen k léčbě blokátor vazopresinových V₂ receptorů tolvaptan. Podávání tohoto léku vede v průměru k oddálení zahájení dialýzy o šest let, užívání tohoto léku je však s výraznou polyurií (6–10 litrů moči denně).

Jednalo se o randomizovanou, kontrolovanou, dvojité zaslepenou studii u 13 pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem. Průměrný věk pacientů v souboru byl 45 ± 8 let, 54 % byly ženy, mGFR (měřená glomerulární filtrace) činila 55 ± 11 ml/min/1,73 m². Celkem 85 % pacientů bylo léčeno maximální dávkou tolvaptanu 90/30 mg denně. Denní diuréza byla v průměru 6,9 ± 1,4 litru/24 hodin. Pacienti byli randomizováni do skupin s léčbou hydrochlorothiazidem (1. týden 12,5 mg ráno, 2. týden 25 mg ráno, večer placebo), metforminem (1. týden 500 mg ráno, 2. týden 500 mg ráno a večer) nebo s podáváním placebo ráno a večer. Pacienti dostávali léčbu ve třech dvoutýdenních periodách. Primárně byla sledována diuréza za 24 hodin, elektrolyty v séru, sekundárně hodnota kopeptinu (marker vazopresinu), mGFR a tolerabilita léků. V moči byly dále analyzovány markery poškození různých částí nefronu (H-FABP – heart type fatty acid binding protein, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, beta₂-mikroglobulin, MCP – monocyte chemoattractant protein) a metabolické markery (laktát, pyruvát, sukcinát, pyruvátkináza). Dále byly měřeny markery objemového stavu a aktivity vazopresinu – frakční exkrece lithia, ex-

krece akvaporinu 2, extracelulární objem za použití clearance iohexolu.

Po dvou týdnech podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu diurézy na 5,1 ± 1,5 litru/24 hodin, po podávání metforminu diuréza poklesla na 5,4 ± 1,5 litru/24 hodin. Oba poklesy byly statisticky významné, $p < 0,001$ (t-test, Bonferroniho korekce). Pokles diurézy po podávání hydrochlorothiazidu byl tím větší, čím byla před podáváním vyšší mGFR. Ze sekundárních cílů hydrochlorothiazid snížil hodnotu kopeptinu o 5,6 pmol/l ($p = 0,001$), metformin hodnotu kopeptinu nezměnil. Po podávání hydrochlorothiazidu udávalo 54 % (7 pacientů) zlepšení kvality života, na rozdíl od podávání metforminu nebo placebo.

Během podávání obou léků byla snížena frakční exkrece lithia, což ukazuje na zvýšenou resorpci natria v proximálním tubulu. Exkrece akvaporinu 2 byla u obou léků nezměněna. Dále při podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu hodnoty MCP v moči, ostatní markery tubulárních poškození v moči byly beze změny.

Po podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu mGFR (z 55 ± 11 na 51 ± 10 ml/min) a kalie v séru (z 3,9 ± 0,2 na 3,6 ± 0,4 mmol/l). Při podávání metforminu byly popsány častější gastrointestinální nežádoucí účinky jako nauzea a průjem.

Závěrem této krátké studie bylo, že metformin i hydrochlorothiazid u pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem významně snižují polyurii. Hydrochlorothiazid snížil polyurii více a jeho podávání bylo spojeno se zlepšením kvality života pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem. Hydrochlorothiazid snížil i koncentraci kopeptinu v séru a došlo k poklesu hodnot některých markerů poškození ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Inhibitor V_2 receptoru pro vazopresin tolvaptan (Jinarc[®]) zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Tolvaptan snižuje cAMP (cyklickým adenosinmonofosfátem) vázanou sekreci tekutin do cyst. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při podávání tolvaptanu versus 5,5 % při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ($-2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ versus $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$).³ Nejvíce z terapie profitovali muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (nad 1 000 ml hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. V Evropě byl tolvaptan (přípravek Jinarc[®]) schválen k podávání u pacientů s ADPKD s doloženou rychlou progresí onemocnění a s negativními prognostickými faktory v roce 2015. Od podzimu 2019 je k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. K léčbě tolvaptanem jsou indikováni pacienti s ADPKD ve věku 18–50 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3 (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) s předpokládáním rychlou progresí choroby do renálního selhání.

Tolvaptan (Jinarc[®]) zpomaluje rychlost ztráty funkce ledvin u pacientů v časných fázích onemocnění téměř o 50 %, u pacientů v pozdní fázi onemocnění o přibližně 30 %. Z následných analýz vyplývá, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku. Tolvaptan výrazně snižuje i bolesti v bocích a bedrech, které původně byly přítomny u 50 % pacientů, při léčbě pak u 10 % pacientů. Podávání tolvaptanu vede i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Polyurie jako předpokládaný nežádoucí efekt tolvaptanu se rozvine u všech pacientů. Dávka léku se musí navyšovat pomalu dle tolerance pacienta. Přesto u řady pacientů dosahuje polyurie první tři měsíce léčby až deset litrů denně. Nykturie přispívá k únavě pacientů a je častým důvodem ukončení léčby. Po třech

měsících léčby většinou dochází k poklesu polyurie na 6–7 litrů denně. U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (většinou od CKD 3b) bývá polyurie o něco nižší, okolo 5–6 litrů denně.

Metformin vedl u zvířat, kterým byl podáván tolvaptan, až k 50% redukci tvorby moči.³ Metformin vede ke zvýšení hodnoty akvaporinu 2, proto dochází k zvýšené resorpci vody ve sběrných tubulech. V této studii klesla produkce moči jen o 22 % a exkrece akvaporinu zvýšená nebyla. Navíc vykazoval metformin u dvou třetin pacientů nežádoucí gastrointestinální účinky.

Antidiuretický vliv hydrochlorothiazidu se využívá k léčbě pacientů s diabetes insipidus. Hydrochlorothiazid vede k mírnému zmenšení extracelulárního objemu, což je doprovázeno zvýšenou resorpcí sodíku v proximálním tubulu, a nižší objem primární moči přechází pak do oblasti sběrných kanálků. V souladu s tímto předpokladem došlo k redukci frakční exkrece lithia po podávání hydrochlorothiazidu a sekrece akvaporinu 2 byla nezměněna. Tento efekt byl nejvíce vyjádřen u pacientů se zachovanou renální funkcí (CKD 2), což jsou pacienti většinou s nejvýraznější polyurií na tolvaptanu.¹ Tito pacienti s ADPKD budou pravděpodobně z hydrochlorothiazidu nejvíce profitovat. Podávání hydrochlorothiazidu nebylo spojeno s nežádoucími účinky, a jak studie naznačuje, mohl by hydrochlorothiazid i jinými mechanismy chránit polycystické ledviny. Hydrochlorothiazid vedl i k poklesu hodnoty kopeptinu (indikátor vazopresinu) v séru, což je pravděpodobně spojeno s poklesem osmolality.

Závěrem lze říci, že podávání hydrochlorothiazidu by mohlo vést ke zlepšení tolerance tolvaptanu snížením polyurie. Metformin také vede ke snížení polyurie, ale méně než hydrochlorothiazid, neovlivňuje markery renálního poškození a jeho podávání je častěji spojeno s nežádoucími gastrointestinálními příznaky. Delší sledování většího počtu pacientů je ale jistě nutné.

LITERATURA

1. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, et al. Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease, results from TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep* 2017;2:1132–1140.
2. Efe O, Klein JD, LaRocque LM, et al. Metformin improves urine concentration in rodents with nephrogenic diabetes insipidus. *JCI Insight* 2016;1:e88409.
3. 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.