

Tolvaptan

Jan Miroslav Hartinger

Farmakologický ústav a Oddělení klinické farmakologie a farmacie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Tolvaptan je blokátor V2 receptorů pro vazopresin, který zvyšuje exkreci čisté vody, aniž by ovlivňoval exkreci sodíku. Jedná se o diuretikum s unikátním mechanismem účinku, které nachází využití především v terapii syndromu nepřiměřené produkce antidiuretického hormonu a v terapii polycystické choroby ledvin autozomálně dominantního typu. Při terapii tolvaptanem je třeba dbát na riziko lékových interakcí, neboť se jedná o substrát izoenzymu CYP 3A4. Dále je třeba, především z počátku terapie, frekventně kontrolovat jaterní testy a mineralogram a poučit pacienty o nutnosti dostatečné hydratace a zajištění bezpečného přístupu k tekutinám po celou dobu léčby. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří xerostomie, nadměrný pocit žízně a polakisurie.

Klíčová slova: tolvaptan, antidiuretický hormon, vazopresin, SIADH, PCHLAD.

Tolvaptan

Tolvaptan is a vasopressin V2 receptor blocker that increases free water excretion without affecting the rate of sodium excretion. It is a diuretic with a unique mechanism of action that is primarily used in treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. With tolvaptan treatment, the risk of drug interactions must be kept in mind, since it is a CYP3A4 substrate. Moreover, particularly at the beginning of treatment, it is necessary to frequently check liver tests and mineral panel as well as educate patients on the need for sufficient hydration and secure access to fluids throughout the treatment course. The most common adverse effects include xerostomia, excessive thirst sensation, and urinary frequency.

Key words: tolvaptan, antidiuretic hormone, vasopressin, SIADH, PCHLAD.

Vazopresin (antidiuretický hormon – ADH) je syntetizován v hypotalamu a fyziologicky se cernován hypofýzou v odpovědi na pokles cirkulujícího objemu a krevního tlaku. Účinek ADH spočívá ve zvýšení krevního tlaku vazokonstrikcí (V1 receptory) a retencí vody (V2 receptory). Při aktivaci V2 receptorů dochází k vzestupu koncentrace cAMP v buňkách sběrných kanálků ledvin a následně k syntéze a transportu akvaporinových kanálů na luminální stranu těchto buněk. Zvyšuje se tak resorpce molekul vody do hypertonické dřeně ledvin a odtud zpět do krevního oběhu. Působením ADH dochází k retenci vody, aniž by byla ovlivněna eliminace sodíku. Při nadprodukci ADH pak dochází k relativním ztrátám sodíku do moče a postupně k rozvoji hyponatremie (1)

Tolvaptan (Obr. 1) patří spolu s konivaptanem (který není tč. v ČR dostupný) do ATC skupiny C03XA (diuretika–antagonisté vazopresinu). Tolvaptan je selektivní kompetitivní antagonist ADH na V2 receptorech, který nevykazuje žádnou vnitřní aktivitu. Bloádou V2 receptorů zvyšuje exkreci vody bez ovlivnění exkrece sodíku, čímž se významně liší od klasických diuretik. Při jeho podávání dochází ke snížení osmolality moči a vzestupu natremie (2).

Patologicky zvýšenou sekreci ADH nacházíme např. u pacientů se srdečním selháním jako odpověď na snížení efektivního cirkulujícího objemu a u pacientů se syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Zatímco studie s tolvaptanem

v případech srdečního selhání neprokázaly jednoznačný benefit (3–5), v terapii SIADH je tolvaptan v ČR již registrován jako přípravek Samsca®. Rovněž pacienti s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) mají zvýšenou hladinu ADH a byla prokázána souvislost mezi vznikem a růstem cyst a zvýšenou koncentrací cAMP v buňkách sběrných kanálků. Reaktivním potlačením tvorby ADH při zvýšeném příjmu tekutin dochází ke zpomalení progresu PCHLAD (6), a jedná se tak o jediné onemocnění ledvin, kde má zvýšený přísun tekutin terapeutický význam. Podobného efektu lze dosáhnout i bloádou V2 receptorů, a proto je tolvaptan využíván rovněž v terapii tohoto onemocnění (7). Přípravek Jinarc® je indikován v terapii



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D., hartinger.jan@vfn.cz
Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice Praha
Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2019; 15(2): 129–132
Článek přijat redakcí: 29. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2019

PCHLAD s rychlou progresí renálního poškození ve stádiu chronického poškození ledvin 1–4 (tzn. do eGFR 15 mL/min/1,73 m²).

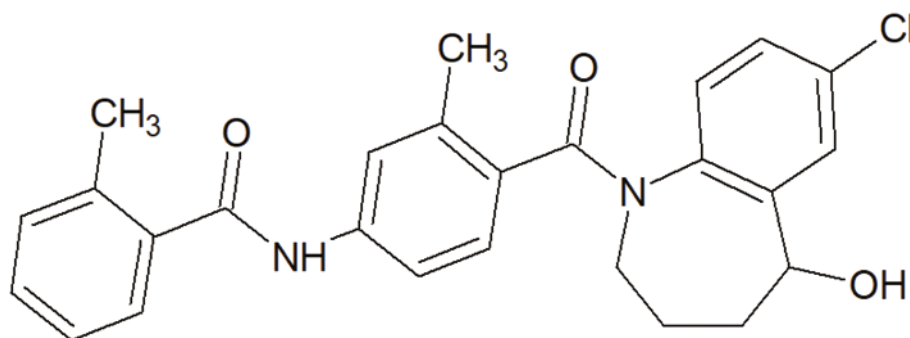
Farmakokinetika a lékové interakce

Biologická dostupnost tolvaptanu činí cca 56 %. Shoaf et al. studovali farmakokinetiku tolvaptanu po podání různých dávek zdravým dobrovolníkům. Celková expozice (AUC) stoupala proporcionálně s dávkou, přestože hodnoty C_{max} dosahovaly plateau při dávkách nad 300 mg, což svědčí pro saturaci absorpčních mechanismů a zpomalené vstřebávání větších dávek (1). Absorpce tolvaptanu není ovlivněna potravou. Při podání 30 mg tolvaptanu dobrovolníkům nalačno, nebo s jídlem obsahujícím vysoký obsah tuků a kalorií (high-fat, high-calorie meal) byly změny farmakokinetiky a terapeutické odpovědi klinicky zanedbatelné (8). Přesto SPC přípravku Jinarc® doporučuje užití první dávky nalačno pro možné zvýšení C_{max} při podání spolu s jídlem. SPC přípravku Samsca® uvádí možnost užívání bez ohledu na potravu až do dávky 60 mg (9).

Tolvaptan je eliminován metabolizací cytochromálním izoenzymem CYP 3A4 na neaktivní, případně slabě aktivní metabolity a má významný interakční potenciál (1). Expozice tolvaptanu při současném podání klarithromycinu stoupá na 440 % (EMA, EPAR přípravku Jinarc®). Přestože výsledky jednodávkových studií ukazují dobrou toleranci i vysokých dávek (1), byla popsána kazuistika, kdy došlo k rozvoji šokového stavu u staršího pacienta, kterému byl nasazen tolvaptan v terénu chronické terapie amiodaronem (10). Naopak při současném podání se silnými induktory CYP 3A4 může dojít ke snížení hladin tolvaptanu až o 87 %, a významně se tak sníží jeho efekt (EMA, EPAR přípravku Jinarc®). Běžně používané léky a potraviny s potenciálem ovlivňovat hladiny tolvaptanu na podkladě inhibice nebo indukce CYP 3A4 jsou uvedeny v Tab. 1. SPC Jinarc® uvádí přesná doporučení pro snižování dávek v případě užívání silných a středně silných inhibitorů CYP 3A4 (9).

Zajímavou farmakodynamickou interakcí je vliv thiazidových diuretik na efekt tolvaptanu. Vzhledem k tomu, že účinek vaptanů vyvolává podobný stav, jako je nefrogenní diabetes insipidus, nabízí se možnost thiazidovými diuretiky do jisté míry antagonizovat akvárezu způsobenou tolvaptanem. Tento efekt byl kazuisticky popsán

Obr. 1. Tolvaptan



Tab. 1. Silné inhibitory a silné induktory CYP 3A4

silné inhibitory CYP 3A4	silné induktory CYP 3A4
diltiazem, verapamil, amiodaron, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, grapefruitová šťáva (<i>Citrus paradisi</i>), pomelo (<i>Citrus maxima</i>), ritonavir (a další antiretrovirotika a antivirotika v léčbě hepatitidy C), klarithromycin	dexamethason, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, emzalutamid, třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>)

u pacienta s PCHLAD. Hydrochlorothiazid snížil polyurii způsobenou tolvaptanem z pěti litrů na cca tři litry za den, nicméně rovněž snížil protektivní efekt tolvaptanu na progresi renálního poškození. Lze tedy uzavřít, že thiazidy působí v tomto případě antagonisticky k účinku vaptanů (11).

Renální eliminace tolvaptanu se uplatňuje pouze minimálně (< 1 %), nicméně u pacientů s CLCr < 60 mL/min byla zaznamenána vyšší celková expozice (vzestup AUC o 83–90 %) než u pacientů bez poškození ledvin. Vzhledem k tomu, že tolvaptan blokuje V2 receptory v ledvinových tubulech, je nástup účinku opožděn v situacích, kdy do tubulu přitéká méně primární moči, tedy při snížené glomerulární filtraci. Oproti pacientům s normálními renálními funkcemi (RF) je u pacientů s CLCr < 60 mL/min opožděný nástup zvýšení exkrece vody a zvětšení objemu vyprodukované moči. Zajímavé je, že v klinických studiích pacienti se sníženými RF přesto postupně dospěli po podání jedné dávky 60 mg tolvaptanu ke stejnému nárůstu sérového sodíku a osmolality jako pacienti s normálními RF, pouze pomaleji. Zvýšení eliminace volné vody do moči bylo u pacientů se sníženými RF nesignifikanční, což ale může být dáno malým počtem subjektů ve studii (12). Anurie je kontraindikací k podání tolvaptanu a u pacientů s CLCr < 10 mL/min nejsou s jeho podáním zkušenosti (9).

Farmakodynamická odpověď na léčbu a nežádoucí účinky

V jednodávkové studii, která zkoumala účinek různých dávek tolvaptanu (60–480 mg), nebyly vzestup natremie, osmolality plazmy a clearance vody za prvních 24 hodin závislé na výši dávky.

Celkové množství vyloučené vody za 3 dny v závislosti na dávce lineárně stoupalo. Doba účinku, po kterou docházelo ke zvýšení diurézy, se při navyšování dávky prodlužovala, nicméně 4. den po podání tolvaptanu již byla produkce moči stejná jako před jeho podáním i u subjektů s dávkou 480 mg. Ve všech skupinách (dávky 60–480 mg) došlo k vzestupu natremie o 4–6 mEq/L, který přetrvával minimálně 24 hodin. Nedošlo k ovlivnění hladin kalia, ani aldosteronu, nicméně stoupla hladina ADH a plazmatická aktivita reninu. Krevní tlak nebyl ovlivněn. Dobrovolníci účastníci se studie si nejčastěji stěžovali na sucho v ústech, polakisurii a nadměrnou žíznivost (100 % subjektů) (1). Tyto nežádoucí účinky jsou opakovaně popisovány i v dalších studiích (6, 13, 14). Vzhledem k riziku dehydratace je třeba, aby pacienti měli přístup k tekutinám a v případě nykturie doplňovali tekutiny i přes noc. Terapii je nutné přerušit, pokud je omezená schopnost pít či reagovat na pocit žízně (9).

Dalším rizikem při léčbě tolvaptanem je příliš rychlý vzestup natremie, ke kterému vzácně dochází i při malých dávkách (15, 16) a při kterém může dojít k osmotickému demyelinizačnímu syndromu. Ve studii s pacienty trpícími hyponatremií došlo u čtyř z 223 pacientů k překročení bezpečné rychlosti její korekce (vzestup hladiny sodíku o více, než 0,5 mmol/L/h) a u čtyř pacientů byla překročena hranice natremie 146 mmol/L (13). Při dlouhodobé terapii tolvaptanem je třeba kontrolovat mineralogram minimálně jednou za čtvrt roku (9).

Kromě nežádoucích účinků přímo souvisejících se zvýšenou exkrecí čisté vody docházelo v dlouhodobých studiích u pacientů s tolvapta-

nem častěji než v placebové větvi ke snížení clearance kyseliny močové a zvýšení frekvence dnových záchvatů (6). Navíc u pacientů s PCHLAD byla častěji zaznamenána reverzibilní elevace sérové aktivity jaterních enzymů a mírný reverzibilní pokles eGFR (cca o 2 mL/min/1,73 m²) po zahájení léčby (6, 14). Při terapii PCHLAD tolvaptanem je nutná pravidelná kontrola jaterních testů nejprve měsíčně po dobu 1,5 roku a následně jednou za tři měsíce. V případě výraznější elevace hepatocelulárních enzymů je třeba léčbu tolvaptanem přerušit (9).

Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD)

V indikaci PCHLAD se podává tolvaptan v dávkách 45–90 mg ráno a 15–30 mg odpoledne (po osmi hodinách) s pomalou titrací k nejvyšším tolerovaným dávkám (9), které snášej podle studie TEMPO 3 : 4 cca polovina pacientů. V této studii fáze III (1445 pacientů, kteří trpěli PCHLAD a měli eGFR > 60 mL/min/1,73 m²) dostávali pacienti v aktivní větvi maximální tolerovanou dávku tolvaptanu a v průběhu tříletého sledování u nich docházelo k nárůstu objemu ledvin o 2,8 % za rok oproti 5,5 % za rok v placebové větvi. Rovněž došlo ke zpomalení zhoršování renálních funkcí (pokles eGFR o 2,72 mL/min/1,73 m² oproti 3,70 mL/min/1,73 m² za rok v placebové větvi). Četnost výskytu nežádoucích účinků v aktivní větvi byla 97,9 % a v placebové větvi 97,1 %. Pacienti, kteří dostávali tolvaptan, častěji trpěli žízní, polyurií, nykturií a polydipsií. Dále měli častější výskyt elevace jaterních testů. Naproti tomu v placebové větvi byl zaznamenán vyšší výskyt projevů PCHLAD: bolesti ledvin, hematurie, infekce močových cest

a bolesti zad (6). K téměř identickému zpomalení progresu renální insuficience došlo i ve studii REPRIS u pacientů s výchozími hodnotami eGFR < 60 mL/min/1,73 m². I v této studii u pacientů v aktivní větvi převažovaly nežádoucí účinky spojené se zvýšeným vylučováním vody (polyurie, nykturie, žízeň a polydipsie). Dále se u nich vyskytovala častěji únava a průjem. Autoři uzavírají, že pokud se u této skupiny pacientů s pokročilou PCHLAD bude pokračovat v terapii tolvaptanem, dojde k oddálení progresu do terminálního selhání ledvin z 6,2 let na 9,0 let. Lze očekávat, že efekt u pacientů s méně pokročilou chorobou bude ještě významně delší, nicméně tato hypotéza čeká na potvrzení dlouhodobými klinickými studiemi (14).

Léčba hyponatremie

Při terapii SIAHD se tolvaptan podává v dávce 15–60 mg denně podle terapeutické odpovědi a tolerance. V případě rizika příliš rychlého vzestupu natremie je doporučeno zvážit zahájení terapie dávkou 7,5 mg denně (9). Studie SALT-1 a SALT-2 zkoumaly efekt tolvaptanu na hypervolemickou, resp. euovolemickou hyponatremii při srdečním selhávání, jaterní cirhóze (Child-Pugh A a B) nebo SIADH. Celkem bylo randomizováno 223 pacientů do aktivních větví a 220 pacientů k užívání placeba. Do studií byli zařazováni pacienti s natremií 120–135 mmol/L. Pacienti dostávali 15 mg tolvaptanu ráno s následnou titrací na dávky 30 a 60 mg podle léčebné odpovědi (cílová natremie > 135 mmol/L). Hladina sodíku u pacientů v aktivních větvích stoupla nad 135 mmol/L za 12 (SALT-1), resp. 5 (SALT-2) dní, oproti placebo, kde nedošlo k žádné změně. Po vysazení tolvaptanu poklesla hladina sodíku v průběhu sedmi dní zpět na hladinu

srovnatelnou s hladinou před zahájením léčby. Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky bylo sucho v ústech a žízeň (13).

Léčba srdečního selhávání

V případě srdečního selhávání není dostatek kvalitních důkazů o benefitu léčby tolvaptanem. Přestože studie na zvířecích modelech zprvu naznačovaly možné využití v této indikaci, klinické studie, včetně největší studie EVEREST, do které bylo randomizováno 759 pacientů, popisují především symptomatickou úlevu (snížení dušnosti), snížení hmotnosti a zvýšení natremie bez jednoznačného mortalitního benefitu (3–5).

Tolvaptan je kontraindikován při anurii, při hypovolemii (vč. hypovolemické hyponatremie) a hypernatremii a u pacientů, kteří nepocítují žízeň, nebo na ni nemohou reagovat. Dále se nesmí podávat při hypersenzitivitě na složky přípravku (může být zkřížená alergie s dalšími benzazepiny, např. mirtazapinem) a u pacientů s PCHLAD rovněž při elevaci jaterních testů. Mezi kontraindikace patří rovněž těhotenství a kojení. Podle australské klasifikace léků v těhotenství ADEC je řazen do skupiny D, neboť u něj byla prokázána teratogenita na zvířatech a u lidí je nedostatek údajů (9).

Závěrem lze shrnout, že vaptany jsou cenné léky s novým mechanismem účinku, které mohou pomoci v terapii pacientů s obtížně léčitelnými onemocněními, jako je PCHLAD nebo SIADH. Nelze však zapomínat na poměrně rozsáhlý profil závažných nežádoucích účinků, včetně minerálové dysbalance, dehydratace a poškození jater, které vyžadují častý monitoring a laboratorní kontroly především na začátku léčby a na riziko lékových interakcí.

LITERATURA

- Shoaf SE, Wang Z, Bricmont P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of tolvaptan, a nonpeptide AVP antagonist, during ascending single-dose studies in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1498–1507.
- Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Tolvaptan. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 9–11.
- Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama* 2007; 297: 1319–1331.
- Wu MY, Chen TT, Chen YC et al. Effects and safety of oral tolvaptan in patients with congestive heart failure: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0184380.
- Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 164.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.

- New England Journal of Medicine 2012; 367: 2407–2418.
- Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y et al. Tolvaptan, an Orally Active Vasopressin V2-Receptor Antagonist—Pharmacology and Clinical Trials. *Cardiovascular Drug Reviews* 2007; 25: 1–13.
- Shoaf SE, Kim SR, Bricmont P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single-dose oral tolvaptan in fasted and non-fasted states in healthy Caucasian and Japanese male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1595–1603.
- Platná SPC uváděných přípravků.
- Zhang Z-g, Liu X-m. A case report with shock induced by tolvaptan in an elderly patient with congestive heart failure. *Medicine* 2018; 97.
- Kramers BJ, van Gastel MDA, Meijer E et al. Case report: a thiazide diuretic to treat polyuria induced by tolvaptan. *BMC nephrology* 2018; 19: 157–157.
- Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tolvaptan in patients with

varying degrees of renal function. *Kidney international* 2014; 85: 953–961.

- Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–2112.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 1930–1942.
- Torres AC, Wickham EP, Biskobing DM. Tolvaptan for the management of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: lessons learned in titration of dose. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011; 17: e97–e100.
- Karaköse S, Bal Z, Unverdi S et al. Is Tolvaptan in the Treatment of SIADH Following Pituitary Surgery a Right Choice? *Uludağ Med J* 2016; 2(3): 154–156.