

Antagoniści receptora V2 dla arginino-wazopresyny

W artykule zwięźle omówiono mechanizm działania i potencjalne zastosowanie waptanów - antagonistów receptorów V2 dla arginino - wazopresyny. Badania wykazały ich skuteczność w leczeniu problematycznych przypadków hiponatremii, ze szczególnym uwzględnieniem opornego zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH - syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Leki te mogą być uzupełnieniem terapii ciężkiej niewydolności serca, marskości wątroby, jest również nadzieja, że będą przydatne w spowalnianiu postępu wielotobielowatego zwyrodnienia nerek. (NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 27-29)

Arginine vasopressin V2 receptor antagonists

In this article the mechanism of action and potential use of vaptans, antagonists of arginine vasopressin V2 receptor, are briefly reviewed. Studies have shown, that vaptans are effective in the treatment of problematic cases of hyponatremia, especially resistant syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). These drugs may be a supplement in the treatment of severe heart failure, hepatic cirrhosis, and there also is promising data, that they could be beneficial in slowing down the progression of polycystic kidney disease. (NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 27-29)

Arginino-wazopresyna, czyli hormon antydiuretyczny (ADH) jest wydzielana przez jądra nadwzrokowe i przykomorowe podwzgórza do tylnego płata przysadki mózgowej, skąd zostaje uwalniana do krwiobiegu pod wpływem odpowiednich bodźców. Fizjologicznym sygnałem do wydzielania ADH jest wzrost osmolalności osocza > 285 mOsm/kg wody, przy czym przy osmolalności 295 mOsm/kg wydzielanie ADH jest maksymalne. Obok ośrodka pragnienia, ADH jest jedynym mechanizmem regulującym osmolalność płynów ustrojowych. Ta równowaga jest w dużym stopniu niezależna od regulacji objętości płynów ustrojowych, sprawowanej przez kilka mechanizmów, m.in.: układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układ współczulny i peptydy natriuretyczne. W stanach odwodnienia (hipowolemii) może również dochodzić do niespecyficznego stymulacji wydzielania ADH. Przy niedoborze ADH ma miejsce utrata wolnej wody, z hiperosmolalnością (hipernatremią), zaś przy nadmiernym wydzielaniu ADH zatrzymywany jest nadmiar wolnej wody, prowadzący do hipoosmolalności (hiponatremii). W każdym przypadku, aby hiponatremia mogła się rozwinąć i utrzymać, stężenie ADH musi być nieadekwatnie wysokie w stosunku do obniżonej osmolalności. U większości chorych, wskutek adekwatnego nawodnienia, dochodzi do supresji ADH i diurezy wodnej, z następnym wyrównaniem natremii. Jednakże, w niektórych przypadkach próba zwiększenia wolemii nie poprawia, a wręcz nawet pogłębia hiponatremię. Dzieje się tak wówczas, gdy mamy do czynienia z autonomicznym wydzielaniem ADH; te stany objęto wspólną nazwą

zespołu nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH - syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).

Hiponatremia może też stanowić problem terapeutyczny u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub niewydolnością wątroby. W tej grupie chorych zwiększenie wolemii mogłoby teoretycznie zahamować wydzielanie ADH i doprowadzić do diurezy wodnej, jednakże ze względu na zagrożenie obrzękiem płuc nawadnianie dożylne jest u nich niebezpieczne. W takich przypadkach, do rozważenia pozostaje ultrafiltracja za pomocą sztucznej nerki lub właśnie podanie waptanów.

Waptany

Waptany są antagonistami receptorów dla ADH. W zależności od typu receptora, na który działają, wyróżnia się waptany: V2 selektywne (tolwaptan, satawaptan, moza-waptan i liksiwaptan), V1a selektywne (relkowaptan), V1b selektywne (SSR-149,415) i nieselektywne (koniwaptan). Brak selektywności receptorowej może być przydatny w leczeniu niewydolności serca, gdy dodatkowa blokada receptorów V1a, odpowiedzialnych za wazokonstrykcję ma prowadzić do redukcji oporu obwodowego i hamowania niekorzystnej przebudowy serca [9]. Nieadekwatne pobudzenie zlokalizowanych w cewkach zbiorczych receptorów V2 przez ADH prowadzi do retencji wolnej wody i jest podstawowym mechanizmem hiponatremii. Waptany, blokując te receptory, prowadzą do uruchomienia diurezy wodnej (akwarezy), bez zwiększonej utraty elektrolitów. Eliminacja wolnej wody zwiększa stężenie sodu w surowicy i osmolalność u osób z

Mirosław JĘDRAS

Małgorzata DĘBOWSKA

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- antagoniści receptora V2 dla arginino-wazopresyny
- waptany
- tolwaptan
- hiponatremia
- SIADH
- hormon antydiuretyczny.

Key words:

- arginine vasopressin V2 receptor antagonists
- vaptans
- tolvaptan
- hyponatremia
- SIADH
- antidiuretic hormone

Adres do korespondencji:

Prof. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a
Tel.: 22 599-26-58; Fax: 22 599 16-58
e-mail: jrowinska@gmail.com

normo- lub hiperwolemiczną hiponatremią.

Jako pierwszy pojawił się na rynku farmaceutycznym, dostępny jedynie w postaci *iv* koniwaptan, zarejestrowany w USA w 2005 roku. Lek ten nie powinien być jednak stosowany u chorych z przesączaniem kłębuszkowym (GFR) < 30ml/min/1,73m² ani w ciężkim uszkodzeniu wątroby. Tolwaptan, dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2009 roku, jest lekiem doustnym, stosowanym raz dziennie, we wstępnej dawce 15 mg do maksymalnie 60 mg/d. Istotne jest, że może on być stosowany w niewydolności nerek oraz u chorych z uszkodzeniem wątroby; w tych stanach nie wymaga modyfikacji dawki. Jego działanie, jako selektywnego antagonisty receptora V2, nie wiąże się z kompensacyjnym wzrostem aktywności układu RAA oraz pozabawione jest innego poważnego efektu ubocznego diuretyków tiazydowych i pętlowych – nie prowadzi do hiponatremii, hipokaliemii czy hipomagnezemu. Tolwaptan został zarejestrowany przez FDA jako lek pierwszego wyboru do leczenia pacjentów z jawną klinicznie hiponatremią hiper- lub normowolemiczną.

Do tej pory, potwierdzono skuteczność waptanów w leczeniu odpornej hiponatremii w przebiegu SIADH, ciężkiej niewydolności serca i marskości wątroby, oraz - ostatnio - w spowalnianiu progresji wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek typu dorosłych (ADPKD - autosomal dominant polycystic kidney disease).

Waptany w zespole nieadekwatnego wydzielania ADH, niewydolności serca i marskości wątroby

Zespół SIADH stanowi problem zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny, gdyż odpowiednio szybkie rozpoznanie z rozpoczęciem wolnego procesu utrzymywania natremii, a szczególnie jej utrzymanie w bezpiecznych granicach, wcale nie są łatwe [7, 10]. SIADH może wystąpić w przebiegu wielu stanów chorobowych, w szczególności nowotworów, chorób centralnego układu nerwowego, układu oddechowego oraz jako niepożądane działanie leków (patrz tabela I). W tabeli II przedstawiono kryteria rozpoznania SIADH. W każdym przypadku rozpoznania zespołu należy dążyć do ustalenia jego tła i – jeśli to możliwe – leczenia przyczynowego [7, 10, 12]. Standardowe leczenie w SIADH obejmuje ograniczenie podaży płynów, zwykle do około 800 ml na dobę. Przy zachowanej prawidłowej regulacji objętości płynów ustrojowych, cały spożyty w ciągu dnia ładunek osmotyczny zostanie wydalony, jednak z uwagi na fizjologicznie ograniczoną zdolność zagęszczania moczu, potrzebna do tego objętość wolnej wody będzie większa niż objętość wody dostarczonej. W ten sposób dojdzie do stopniowej eliminacji wolnej wody i podwyższenia się stężenia sodu. Jeśli to okazuje się nie wystarczające, to dodatkowo podajemy 3% roztwór NaCl *iv*, tak aby osmolalność dostarczonych płynów przewyższała osmolalność moczu. Przewlekłe, z dobrym skutkiem można stosować sól kuchenną doustnie (ok. 9 g/dobę). Kolejnym krokiem może być dołączenie do tego małej dawki diuretyku pętlowego, aby zredukować osmolalność rdzenia nerki i osłabić działanie ADH

Tabela I

Najczęstsze przyczyny zespołu nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH).

The most common causes of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

Nowotwory	Rak: oskrzela, dwunastnicy, trzustki, moczowodu, prostaty, macicy, nosogardła Mezotelioma, grasiczak Chłoniaki
Choroby ośrodkowego układu nerwowego	Guz, ropień, krwiak podtwardówkowy, zapalenie mózgu, opon Choroby zwyrodnieniowe/demielinizacyjne: zespół Guillain-Barre; Uszkodzenie rdzenia kręgowego Inne: krwotok podpajęczynówkowy, uraz głowy, ostra psychoza, delirium tremens, pooperacyjne
Choroby płuc	Zakaźne: gruźlica, aspergiloza, zapalenie płuc, ropniak opłucnej POCHP, ostra niewydolność oddechowa
Polekowy	Stymulacja sekrecji ADH: nikotyna, fenotiazyny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny Bezpośrednie działanie na nerkę lub potęgujące działanie ADH: desmopresyna, oksycytyna, inhibitory syntezy prostaglandyn; Inne: inhibitory ACE, chlorpropamid, klobifrat, karbamazepina, cyklofosfamid; pochodne amfetaminy ("ecstasy"), winkrystyna

ADH - hormon antydiuretyczny, POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc,

ACE - enzym konwertujący angiotensynę

Tabela II

Kryteria rozpoznania zespołu nieadekwatnego wydzielania ADH (SIADH).

Criteria for diagnosis of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).

• Osmolalność osocza < 275 mOsmol/kg H ₂ O
• Osmolalność moczu > 100 mOsmol/kg H ₂ O
• Normowolemia
• Zwiększone wydalanie sodu z moczem
• Wykluczenie innych przyczyn normowolemicznej hiponatremii (hipotyreoza, niewydolność kory nadnerczy, ciąża)
• Próba biologiczna - spadek stężenia sodu w surowicy po nawodnieniu dożylnym

w cewce zbiorczej. Demeklocyklina (2 x 300-600 mg) i lit zmniejszają wrażliwość cewki zbiorczej na ADH, ale nie są zalecane z uwagi na nefrotoksyczność i mało przewidywalny efekt.

Skuteczność tolwaptanu w leczeniu SIADH potwierdziły wyniki dwóch dużych randomizowanych, podwójnie zaślepionych i z zastosowaniem *placebo*, badań wieloosrodkowych: SALT-1 i SALT-2 [11]. Badaniem objęto 448 chorych ambulatoryjnych z hiponatremią <129 mmol/l w przebiegu SIADH, niewydolności serca lub marskości wątroby. U osób otrzymujących tolwaptan, obserwowano istotny wzrost stężenia sodu w 4-tej (do 134-135 mmol/l vs 130 mmol/l w grupie *placebo*) i w 30-tej dobie badania (do 136 vs 131 mmol/l). W randomizowanym badaniu z zastosowaniem *placebo*, obejmującym 84 pacjentów z SIADH, *Zeltser* i wsp. podawali 40 mg lub 80 mg koniwaptanu *iv* przez 4 dni, uzyskując również znaczącą korekcję natremii (odpowiednio o 6,3 i 9,4 mmol/l vs 0,8 mmol/l w grupie kontrolnej) [15]. Tolwaptan okazał się również skuteczny w przewlekłym leczeniu hiponatremii. W badaniu SALTWATER, u 111 pacjentów otrzymujących tolwaptan, udawało się utrzymać średnie stężenie sodu >135 mmol/L (vs 131 mmol/L na początku badania) przez okres 2 lat [3]. Wyniki były podobne u osób z SIADH i niewydolnością serca i mniej korzystne u chorych z marskością wątroby.

W wieloosrodkowym badaniu EVEREST oceniano efekty leczenia tolwaptanem wyłącznie u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca [8]. W tym celu, 4133 pacjentów z 3 i 4 klasą niewydolności serca wg NYHA i z frakcją wyrzutową lewej komory serca <40% randomizowano do grupy otrzymującej 30

mg tolwaptanu na dobę i grupy placebo. Badanie nie wykazało istotnego wpływu tolwaptanu ani na przeżycie chorych, ani na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych czy długość hospitalizacji. Stosowanie leku prowadziło jednak do wzmożonej diurezy, redukcji duszności i obrzęków i wzrostu stężenia sodu w osoczu [8].

Istotnym działaniem niepożądanym leku było wzmożone pragnienie, gdyż prowadząc do nadmiernego spożycia płynów, może ono zniżyć całkowicie efekt działania leku. Do innych najczęstszych objawów ubocznych należały: częstomocz, suchość w jamie ustnej, osłabienie i wielomocz; z powodu ich występowania leczenie przzerwano u 6 badanych. Ponadto, u kilku pacjentów z badań SALT obserwowano szybki wzrost stężenia sodu w surowicy, co, jak wiadomo, może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia centralnego układu nerwowego [1].

Waptany w wielotorbielowatym zwyrodnieniu nerek typu dorosłych

Wielotorbielowate zwyrodnienie nerek typu dorosłych jest najczęściej występującą genetycznie uwarunkowaną chorobą tego narządu, a częstość jej występowania szacuje się na 1:800 - 1:1000 urodzeń [5]. Prowadzi ona do wolno postępującej niewydolności nerek, z koniecznością leczenia nerkozastępczego średnio w 5 dekadzie życia. Chorzy z ADPKD stanowią ok. 5-10% pacjentów w przewlekłych programach dializ. U podłoża choroby leży mutacja genów PKD1 (85%) lub PKD2 (15%), kodujących białka rzęsek nabłonka cewek nerkowych, stanowiące kanały jonowe dla wapnia – polycystyny [4]. Obecność polycystyn o nieprawidłowej budowie upośledza napływ wapnia do komórek cewek, prowadząc do dys-

regulacji ich wzrostu i proliferacji z tworzeniem torbieli. Systematyczne powiększanie się torbieli, nasilane wydzielaniem płynu do ich światła, powoduje stopniowe niszczenie miąższu nerek [4].

Podstawą do rozpoczęcia badań nad zastosowaniem waptanów w ADPKD stały się wyniki badań eksperymentalnych, które wykazały, że istotnym promotorem proliferacji komórek nabłonka cewkowego i wydzielania płynu do światła torbieli jest ADH, działający poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowej aktywności cAMP [14]. W tej sytuacji zahamowanie wydzielania wazopresyny poprzez zwiększenie wolemii (leczenie wodą!) lub właśnie stosowanie antagonistów receptora V2 czyli waptanów mogłoby stwarzać szansę na hamowanie postępu choroby. W pierwszym etapie, badano działanie tolvaptanu na zwierzęcych modelach autosomalnej dominującej (ADPKD) i recesywnej wielotorbielowości nerek i uzyskano zachęcające wyniki [2,14]. Wstępne wyniki badań klinicznych, również sugerowały możliwość spowolnienia tempa wzrostu torbieli i progresji choroby nerek pod wpływem tolvaptanu. W grupie 63 chorych z ADPKD, którym podawano tolvaptan w średniej dawce 90 mg/d przez okres 3 lat, obserwowano znacząco mniejszy roczny przyrost całkowitej objętości nerek w porównaniu z grupą kontrolną (1,7 vs 5,8%; $p < 0,001$) oraz wolniejszy ubytek GFR (0,71 vs 2,1 ml/min/1,73 m²) [6]. Dwunastu pacjentów przerwało leczenie, przy czym 6 z nich z powodu działań niepożądanych leku. Większość leczonych odczuwała efekty uboczne terapii, najczęściej nieżyt nosa i gardła, wzmożone pragnienie i wielomocz.

Korzystne działanie tolvaptanu potwierdziły, opublikowane w *New England Journal of Medicine* w grudniu 2012 roku wyniki dużego międzynarodowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego za pomocą placebo, badania TEMPO (*Tolvaptan Efficacy and safety in Management of autosomal dominant Polycystic kidney disease and its Outcomes*) [13]. W badaniu wzięło udział 1445 chorych z ADPKD i eGFR >60 ml/min/1,73m², których zrandonizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzy-

mującej tolvaptan w maksymalnej tolerowanej dawce dobowej i grupy placebo, a następnie obserwowano przez 3 lata. Pierwotnym punktem końcowym badania były roczne zmiany objętości nerek, wtórnymi – czas do stwierdzenia progresji choroby, zdefiniowanej jako wzrost stężenia kreatyniny o $\geq 25\%$, silny ból nerkopochodny, pogorszenie się kontroli ciśnienia tętniczego krwi i nasilenie się albuminurii (punkt złożony) oraz tempo pogarszania się czynności nerek. Badanie wykazało jednoznacznie zwolnienie postępu choroby pod wpływem tolvaptanu, objawiające się zarówno istotnie mniejszym rocznym przyrostem objętości nerek (2,8% vs 5,5% w grupie placebo; $p < 0,001$), jak i lepszymi wynikami w zakresie wtórnych punktów końcowych, w tym mniejszym przyrostem stężenia kreatyniny w surowicy. Ten korzystny wpływ tolvaptanu był większy w grupie osób ≥ 35 rż, a spośród nich - u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub z wyjściową objętością nerek ≥ 1500 ml, czyli tych z bardziej zaawansowaną chorobą nerek. Niestety, u niektórych chorych działania niepożądane tolvaptanu, związane z jego efektem diuretycznym, mogły uniemożliwić przyjmowanie skutecznej dawki lub wręcz powodować konieczność przerwania leczenia (8% leczonych w badaniu TEMPO) [13].

Podsumowanie

Chociaż potwierdzono skuteczność i stosunkowo dobrą tolerancję waptanów w indukowaniu diurezy wodnej i leczeniu hiponatremii w stanach normo- lub hiperwolemicznych, to jednak – przynajmniej dziś - leki te nie stanowią realnej konkurencji dla klasycznego leczenia, zwłaszcza w niewydolności serca czy marskości wątroby. Są one bardzo drogie (nawet do 10 000 USD miesięcznie) i nie poprawiają przeżycia chorych, a ich korzystne działanie wspomagające standardowe leczenie, może łatwo zostać zniweczone przez wzmożone pragnienie i nadmierne spożycie wody. Duże nadzieje budzi natomiast wykazana w badaniu TEMPO ich skuteczność u chorych z ADPKD, u których ich stosowanie może istotnie spowolnić rozwój niewydolności nerek i w rezultacie prowadzić do poprawy

komfortu i długości życia.

Piśmiennictwo

1. Baker A.E., Tian Y., Adler Sh. et al.: Blood-brain barrier disruption and complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. *Exp. Neurol.* 2000, 165, 2, 221.
2. Bennett W.M.: V2 receptor antagonists in cystic kidney disease: an exciting step towards a practical treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 838.
3. Berl T., Quittnat-Pelletier F., Verbalis J.G. et al.: Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, 705.
4. Chapin H.C., Caplan M.J.: The cell biology of polycystic kidney disease. *J. Cell Biol.* 2010, 191, 701
5. Halvorson C.R., Bremmer M.S., Jacobs S.C.: Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2010, 3, 69.
6. Higashihara E., Torres V.E., Chapman A.B. et al.: Tolvaptan in autosomal polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 6, 2499.
7. Jędras M., Przedlacki J.: Hiponatremia - część pierwsza: podstawowe wiadomości o sodzie, wodzie i osmolarności oraz diagnostyka różnicowa hiponatremii. *Standardy Medyczne.* 2005, 5, 1871.
8. Konstam M.A., Gheorghade M., Burnett J.C. Jr. et al.: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007, 297, 1319.
9. Olszewski W., Głuszek J.: Nowe metody leczenia hiponatremii - antagoniści receptora dla wazopresyny (waptany). *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, 117, 8.
10. Rose B.D., Post T.W.: Antidiuretic hormone and water balance. *UpToDate* 2012.
11. Schrier R.W., Gross P., Gheorghade M. et al.: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2099.
12. Sterns R.H. et al.: Treatment of hyponatremia: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. *UpToDate* 2012.
13. Torres V.E., Chapman A.B., Devuyst O. et al. for the TEMPO 3-4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl. J. Med.* 2012, 367, 2407.
14. Wang X., Wu Y., Ward C.J. et al.: Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 102.
15. Zeltser D., Rosansky S., van Rensburg H. et al.: Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am. J. Nephrol.* 2007, 27, 447.