

Gli acquaretici nel trattamento dell'iponatriemia

The aquaretics in the treatment of hyponatremia

I. Portioli *

Direzione Scientifica, Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

KEY WORDS

Hyponatremia
Arginine-vasopressin (AVP)
V2-receptor antagonist
Congestive heart failure
Cirrhosis

Summary **BACKGROUND** Severe hyponatremia is the most common in-hospital electrolyte disorder and is a predictor of death among patients with chronic heart failure (CHF) and cirrhosis; it develops spontaneously or following diuretic therapy. Even mild hyponatremia is associated with worse outcomes when it complicates these conditions. Increased arginine-vasopressin (AVP) secretion is primarily involved, through decreased free water excretion, in causing dilutional hyponatremia. At present the therapy of hyponatremia is often ineffective and poorly tolerated. **AIM OF THE STUDY** At examining the activity of a new class of medications known as AVP receptor V2 selective antagonists – or aquaretics – as therapy of hyponatremia due to edema-forming states such as CHF, cirrhosis and syndrome on inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). **METHODS** We reviewed clinical trial data on the non-peptide AVP antagonists recently approved for marketing or in late development. **RESULTS** Aquaretics are effective at increasing free water excretion without natriuresis or kaliuresis – an effect termed aquaresis – and significantly and rapidly increase serum sodium concentration without significant changes in blood pressure or serum creatinine levels. Treatments were conducted even in outpatient setting and for a maximum of 7 weeks period. After discontinuation of aquaretic treatment, hyponatremia recurred. Side effects were thirst and dry mouth; higher doses produced significant dehydration and will require close monitoring. **CONCLUSIONS** The aquaretics are promising drugs for the management of hyponatremia. The utility of these agents for the long-term management of hyponatremia and in preventing the development of hyponatremia associated with diuretic usage remains to be determined.

Introduzione

Gli acquaretici sono antagonisti non peptidici del recettore V2 dell'arginina-vasopressina (AVP) che inducono diuresi di acqua libera senza natriuresi e senza kaliuresi. Obiettivo del loro possibile impiego in terapia è la correzione della iponatriemia.

L'iponatriemia (concentrazione di sodio sierico < 135 mMol/L) – il disturbo elettrolitico più frequente in clinica – è presente nel 15-20% dei pazienti ospedalizzati e nelle sue forme gravi si associa a un aumento di morbilità e di mortalità. Nello scompenso di cuore [1,2], nella cirrosi scompensata [3], nel decorso post-trapianto di fegato [4] o dell'infarto miocardico con ST elevata [5] l'iponatriemia ha peso prognostico tale da indurre Schrier [6] a definirla "un predittore di morte".

Le iponatriemie minori peggiorano il decorso dello scompenso di cuore o della cirrosi epatica e, se cronicizzate, provocano disturbi neurologici importanti, ma reversibili,

dell'equilibrio e dell'attenzione, che possono comportare aumento delle cadute [7], fatto rilevante data l'alta prevalenza di iponatriemia nei soggetti in residenze sanitario-assistenziali [8].

In tutte queste condizioni la secrezione di AVP ha un ruolo centrale, ma a tutt'oggi la correzione dell'iponatriemia si è valsa di strumenti indiretti, o fortuiti. Pressoché tutti gli approcci intesi a correggerla hanno efficacia molto variabile ed effetti collaterali importanti.

La *restrizione di liquidi* può essere difficile da praticare perché è lenta ad agire ed è mal tollerata specie quando deve essere continuata, come accade nella realtà clinica, per lunghi periodi di tempo e da pazienti non ospedalizzati; è, soprattutto, inefficace come dimostra il primo studio controllato sul tema [9].

Se il paziente ha una buona funzione renale il trattamento ideale dell'iponatriemia è costituito dal blocco dei recettori renali per la vasopressina. La *dimetil-clor-tetraciclina* (*demeclociclina*), che ritarda l'azione antidiuretica dell'AVP inibendo l'AMP-ciclico nei tubuli collettori renali, è farmaco di scelta ma non si usa perché provoca insufficienza renale. Il *litio* ha effetti analoghi, ma è anche meno costante nell'azione e ha effetti collaterali di rilievo: renali, car-

* Corrispondenza:

Italo Portioli, Palazzo Rocca-Saporiti, via Murri 7,
42100 Reggio Emilia, e-mail: portioli.italo@asmn.re.it

diovascolari [2], sul sistema nervoso centrale, sulla funzione tiroidea. Anche i farmaci *agonisti dei recettori k-oppioidi*, come la niravolina, inducono potente diuresi di acqua libera (acquaresi) in volontari sani [10] e, in un unico studio, in pazienti cirrotici [11]; essi sono in grado di correggere l'iponatriemia della cirrosi sperimentale [12] e umana down-regolando l'espressione dell'acquaporina-2 nei dotti collettori (si veda sotto). Da anni, forse perché agiscono a livello centrale, anche questi farmaci sono stati "abbandonati" [13].

Studi farmacologici mirati avevano da tempo scoperto che *analoghi o derivati peptidici dell'AVP* sono dotati di attività intrinseca antidiuretica [14], ma la loro natura peptidica ne ha impedito l'impiego.

Chimica

Strutturalmente gli acquaretici sono benzazepine, derivati delle benzamidi, più precisamente fenil-benzamidi, in cui è il gruppo fenolico a conferire alla benzamide una forte attività antagonista dei recettori dell'AVP [15].

Meccanismo d'azione

L'AVP ha effetti cardiovascolari e renali. Essi sono mediati da almeno due sottotipi di recettori [16]: il recettore V1A (V1AR) nella muscolatura liscia dei vasi e nel miocardio, e il recettore V2 (V2R) nel tubulo distale del rene. La stimolazione del recettore V1A provoca vasocostrizione nella circolazione periferica e coronarica e aumenta il calcio intracellulare miocitico; quella del recettore renale V2 determina ritenzione di acqua libera, antidiuresi.

I farmaci cosiddetti "acquaretici" antagonizzano questi effetti. La maggior parte degli acquaretici noti ha un'azione antagonista selettiva del recettore V2 e dunque diuretica di acqua libera (più propriamente acquaretica) [17]. I recettori V2 per la vasopressina che si trovano nei dotti collettori regolano il flusso idro-osmotico attraverso l'epitelio distale del nefrone: l'acqua viene riassorbita dagli epitelii attraverso canali selettivi chiamati *acquaporine*. L'AVP agisce spostando un gran numero di canali – le ricordate acquaporine – dal reticolo endoplasmico alla membrana dell'epitelio tubulare; aumenta così la conduttività idraulica, cioè la permeabilità all'acqua, della membrana stessa realizzando antidiuresi. Gli acquaretici sono tali in quanto antagonizzano il recettore V2 dell'AVP.

Nello scompenso di cuore – ma non nella cirrosi epatica (si veda sotto) – è clinicamente utile anche l'antagonismo del recettore V1A in quanto, pur non influenzando sulla natriemia, questo antagonismo realizza effetti antivasocostrittori addizionali, in grado di ridurre le resistenze periferiche totali e di aumentare con ciò la portata cardiaca [18]. Antagonisti *duali* dell'AVP, cioè antagonisti dei recettori V1A e V2, come il conivaptan, sono in fase III di sperimentazione clinica e hanno dimostrato effetti promettenti nello scompen-

Tabella 1 Stato di avanzamento degli studi

• Studi approvati
Mozavaptan (in Giappone) ex OPC 12360
Formulazione orale (Otsuka Pharmaceutical)
Indicazioni: SIADH paraneoplastica
Conivaptan (negli Stati Uniti) ex YM 087
Formulazione parenterale (Astellas Pharma)
Indicazioni: SIADH euvolemica (in pazienti ospedalizzati)
• Studi in fase III di sperimentazione clinica
Conivaptan (YM 087)
Scompenso cardiaco (Stati Uniti)
Tolvaptan (OPC 41061)
Scompenso cardiaco (Stati Uniti)
• Studi in sviluppo (2006)
Lixivaptan (VPA 985)
Scompenso cardiaco (Stati Uniti)
Cirrosi epatica (Stati Uniti)
Sativaptan (= RW 351647 ?)
Cirrosi epatica ascitica (Stati Uniti)

so di cuore con iponatriemia (si veda, alla pagina seguente, "Trial clinici nello scompenso cardiaco").

A differenza dei "primi" antagonisti peptidici dell'AVP, tutti questi "ultimi", non peptidici, sono privi di proprietà agonista intrinseca AVP [19].

Riportiamo lo stato di avanzamento del loro impiego e le indicazioni a oggi approvate in clinica (**Tab. 1**).

L'iponatriemia nello scompenso cardiaco

Nello scompenso cardiaco l'iponatriemia si sviluppa a causa dell'accumulo di acqua libera in eccesso entro gli spazi vascolari [20]. La ritenzione di acqua libera avviene nell'ambito dell'aumentato riassorbimento tubulare di sodio e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone [21]. La ritenzione di acqua è però dovuta in buona parte all'*aumento dei livelli di vasopressina* presente nello scompenso e alla conseguente maggiore attivazione dei suoi recettori renali. Alla stimolazione della vasopressina contribuisce peraltro la somministrazione di *diuretici* attraverso la riduzione del volume arterioso effettivo [22,23]. L'iponatriemia da diuretici, specie se potenti come la furosemide, è un'iponatriemia da deficit di soluti, legata alla perdita esterna di sodio. È esperienza comune che molti pazienti entrati in ospedale con valori normali di sodio sierico sviluppano iponatriemia per effetto di una terapia aggressiva con diuretici dell'ansa; in pazienti ospedalizzati per scompenso in-gavescente, anche cali modesti della natriemia (130-135 mEq/L) sono associati a un decorso peggioro.

La correzione dell'iponatriemia nello scompenso è problematica. Se il paziente con scompenso cronico di cuore, trattato con diuretici e tenuto a dieta iposodica, introduce solo acqua, egli, stimolato dalla sete indotta dalla contrazione di volume, continua a espandere i liquidi corporei totali fino al valore normale e finisce così per diluire il poco sodio residuo [24]. Misure indirette di correzione – per

esempio il miglioramento della funzione cardiaca (supporto inotropo intravenoso e/o basse dosi di dopamina per favorire la perfusione renale), la diminuzione del carico di volume, la citata restrizione dell'apporto di acqua libera o l'aggiunta di ACE-inibitori – possono solo migliorare i livelli di sodio, non normalizzarli.

Gli antagonisti dei recettori della vasopressina, i cosiddetti acquaretici, importanti nel trattamento della ritenzione di acqua dello scompenso [25], si prospettano come centrali soprattutto nel trattamento dei pazienti scompensati con iponatriemia. Riportiamo nel seguito i principali studi clinici sul tema.

Trial clinici nello scompenso cardiaco

- Gheorghide *et al.* [26] riportano l'esperienza con tolvaptan. 254 pazienti con scompenso cardiaco cronico sono stati assegnati al placebo (63) e a 30 mg (64), 45 mg (64) e 60 mg (63) di tolvaptan in uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco vs placebo, per 25 giorni, senza restrizione dietetica e continuando una dose fissa di furosemide. Al giorno 1, nei soggetti trattati il peso corporeo diminuiva, con una debole dose-dipendenza, mentre cresceva nei pazienti del gruppo placebo; il calo ponderale acquisito il primo giorno si manteneva per tutto il periodo di trattamento, senza variazioni. Sempre nel primo giorno, vi era un aumento del volume urinario non strettamente dose-dipendente nei trattati, non nei pazienti del gruppo placebo. Nei trattati diminuiva l'edema e si normalizzava la sodiemia, non nel gruppo placebo. Non vi erano significative variazioni riguardo a frequenza cardiaca, pressione arteriosa, potassiemia e funzione renale. Lo studio non esaminava in dettaglio osmolarità, natriuresi o kaliuresi, essendo il suo item primario la valutazione delle modificazioni del peso corporeo.
- In uno studio successivo a lungo termine dello stesso gruppo [27], 319 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1:1 a 30, 60, 90 mg di tolvaptan e placebo per una prima fase di 10 giorni – di ricovero – seguita da 7 settimane di controllo, a casa. Il primo giorno si rilevavano un calo ponderale e un aumento della diuresi, non dose-dipendenti, che si mantenevano sino alla dimissione; i segni clinici di scompenso miglioravano, ma le differenze con il placebo, tranne che per la dispnea, non erano rilevanti. Nei 50 giorni della fase domiciliare il dato più interessante era la diminuzione del consumo di furosemide. Il sodio sierico aumentava di poco negli scompensati normonatriemici, mentre nei 68 scompensati iponatriemici (21,3%) del gruppo trattato si registravano un rapido aumento e spesso una normalizzazione, mai associati a ipotensione o ad aumento della frequenza cardiaca o a ipokaliemia o deterioramento della funzione renale. Nei 2 mesi complessivi di trattamento, però, il tolvaptan non incideva in misura diversa dal placebo sulla frequenza di peggioramenti dello scompenso cardiaco cronico. Si trattava del primo studio condotto a (relativamente) lungo termine in pazienti domiciliari.
- L'azione del conivaptan – inibitore *duale* dell'AVP, cioè di V1AR (con attesi effetti vasodilatatori periferici e coronarici) e di V2R (con attesi effetti renali acquaretici) – alla dose di 10 o 20 o 40 mg in singola iniezione endovenosa è stata studiata in 142 pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatici, classe III-IV NYHA (New York Heart Association), in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco a breve termine vs placebo [28]. Alle dosi di 20 e 40 mg il conivaptan riduceva significativamente la pressione polmonare di cuneo e la pressione atriale nelle 3-6 ore successive all'iniezione; nelle 4 ore successive aumentava la diuresi e riduceva l'osmolarità urinaria in modo dose-dipendente. Indice cardiaco, resistenze vascolari sistemiche e polmonari, pressione arteriosa e frequenza cardiaca non differivano rispetto al gruppo placebo. L'osmolarità sierica e, soprattutto, la natriemia non venivano modificate. Il fatto che il conivaptan influenzi in misura così rilevante l'emodinamica e la diuresi senza alterare pressione e frequenza mette in risalto, al di là degli effetti clinici, il ruolo dell'AVP nello scompenso cardiaco cronico. Era già noto, peraltro, che l'AVP aumenta in pazienti con scompenso cardiaco cronico e con disfunzione ventricolare sinistra. I due dati più rilevanti dello studio sono, da una parte, la mancata modificazione della natriemia in acuto, dall'altra che gli acquaretici sono comunque attivi e in misura importante nell'emodinamica dello scompenso cardiaco cronico.
- In due studi multicentrici (SALT 1 e SALT 2) in doppio cieco vs placebo, il tolvaptan è stato studiato per 30 giorni consecutivi (nei primi 4 giorni i soggetti erano ricoverati) seguiti da 7 giorni di osservazione dopo la sospensione, in pazienti ambulatoriali con iponatriemia euvolemica e ipervolemica, non sottoposti a restrizione di liquidi e che continuavano la terapia in atto, diuretica compresa [6]. I pazienti erano randomizzati a ricevere per os placebo (223, di cui 103 nel SALT 1 e 120 nel SALT 2) o 15 mg/die di tolvaptan (225, di cui 102 nel SALT 1 e 123 nel SALT 2) e stratificati a seconda che l'iponatriemia fosse lieve (tra 130 e 134 mMol/L) o grave (< 130 mMol/L). La dose di tolvaptan poteva essere aumentata a 30 mg/die o a 60 mg/die secondo un regime prefissato per la correzione lenta della natriemia a 135 mMol/L. I due end-point primari erano la variazione della concentrazione di sodio, espressa come area sotto la curva (AUC), dal giorno base al giorno 4 e dal giorno base al giorno 30. End-point secondari erano il tempo impiegato dalla natriemia a normalizzarsi, l'apporto di liquidi e la diuresi, le modificazioni del peso. La concentrazione del sodio sierico cresceva significativamente di più nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo sia nei primi 4 giorni ($p < 0,001$) sia alla fine dei 30 giorni di trattamento ($p < 0,001$). Più analiticamente ciò accadeva già dopo le prime 8 ore e la superiorità statistica si confermava in tutte le visite programmate e per i due gruppi di stratificazione; nei trattati erano minori anche il tempo i cui si normalizzava la natriemia e la differenza tra diuresi e apporto di liquidi. Miglioravano

anche le condizioni cliniche dei pazienti con iponatriemia sia lieve sia grave ($p < 0,001$ per tutti gli indici comparativi esaminati). Nella settimana successiva alla sospensione del tolvaptan ricompariva l'iponatriemia.

Gli effetti collaterali maggiori da tolvaptan erano senso di sete, secchezza della bocca, aumento delle minzioni. Vi sono stati 26 eventi avversi gravi, di cui 11 in 8 dei 223 trattati (disidratazione con ipotensione, disidratazione con vertigine, sincope, insufficienza renale acuta, ascite e – in 3 singoli casi – aumento eccessivo del sodio, aumento della creatinina e sepsi da *Escherichia coli* con insufficienza respiratoria) e 15 nei 220 pazienti del gruppo placebo (insufficienza renale acuta in 2 casi, peggioramento del quadro di scompenso – 2 volte nello stesso paziente –, dispnea acuta, peggioramento dell'anemia con aumento della creatinina, vomito, encefalopatia epatica). I drop-out sono stati 8 nel gruppo trattato e 8 nel gruppo placebo. Il numero dei decessi era simile nei due gruppi: 14 nei 223 trattati, 13 nei 220 pazienti del gruppo placebo. Soltanto in 4 dei 223 trattati la natriemia delle prime 24 ore ha raggiunto valori troppo alti ($> 0,05$ mMol/L per ora) e solo in 4 (1,8%) i valori assoluti di natriemia hanno superato quelli predefiniti come potenzialmente critici di 146 mMol/L.

Un'analisi pianificata che combinava i risultati dei due studi dimostrava, nei trattati, un significativo miglioramento dal giorno base al giorno 30 degli score mentali. Alla fine della settimana seguita alla sospensione del trattamento, tra il giorno 30 e il giorno 37, la natriemia dei trattati diminuiva sino ai valori del gruppo placebo.

Questi due studi coediti in uno stesso lavoro clinico, il più importante forse dei pochi disponibili, hanno un limite rilevante: poiché l'obiettivo primario è costituito dalle modificazioni della natriemia, sono stati esaminati insieme pazienti, numericamente abbastanza bilanciati, con scompenso cardiaco cronico, con cirrosi epatica e con sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e i risultati esposti non sono stati disaggregati per patologia. Ciò spiega l'apparentemente alta incidenza di eventi avversi – insufficienza renale acuta in particolare – o di decessi che ragionevolmente vanno ascritti al gruppo dei cirrotici piuttosto che a quello con scompenso cardiaco.

- Lixivaptan è stato testato in uno studio randomizzato in doppio cieco [29] su 42 pazienti con scompenso cardiaco (classe II-III NYHA), dei quali 12 assegnati al placebo e gli altri 30 trattati a gruppi di 5, rispettivamente, con 10, 30, 75, 150, 250, 4.000 mg per os. La somministrazione era seguita da 4 ore di restrizione dell'apporto idrico e da altre 20 ore di apporto libero. Tutti i dosaggi impiegati, tranne il più basso (10 mg) determinavano un incremento del volume urinario significativo e dose-correlato. Nelle 24 ore dello studio, la diuresi media era di 1,8 L con il placebo e di 3,9 L con 400 mg di lixivaptan; vi si associava un calo significativo dell'osmolarità urinaria. L'aumento, pure significativo, dell'escrezione di acqua libera aveva il picco nelle prime 2-4 ore e quello

dell'osmolarità sierica alla seconda ora, con 150 e 400 mg. Con la dose più alta vi era un significativo incremento del sodio sierico entro i valori normali; nessun aumento si registrava per cloro, magnesio, potassio, azotemia, creatinemia. Il farmaco era ben tollerato.

- Un piccolo studio (fisiopatologico) ha confrontato tolvaptan e furosemide [30]. 14 pazienti con scompenso cardiaco (classe II-III NYHA) assumevano placebo o 30 mg di tolvaptan il giorno 1 ed erano messi in cross-over il giorno 3 con furosemide; il giorno 5 tutti assumevano 80 mg di furosemide. La risposta diuretica ai due farmaci era uguale ma, a differenza del tolvaptan, la furosemide aumentava l'escrezione urinaria di sodio e potassio e diminuiva il flusso renale. Quanto a pressione arteriosa, filtrato glomerulare, sodio e potassio sierici non si rilevavano differenze tra i due farmaci.

La conclusione è stata che l'acquarettico non ha effetti sull'emodinamica renale e non modifica gli elettroliti in pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato.

L'iponatriemia nella cirrosi

Nella cirrosi, il disordine più comune dell'equilibrio idroelettrolitico è la ritenzione di sodio che porta all'edema e all'ascite. Altro problema rilevante è la ritenzione di acqua che causa iponatriemia [31]. L'alterata escrezione di acqua è in gran parte sostenuta dal rilascio non osmotico di AVP [32,33]. L'interpretazione oggi dominante è che il *primum movens* dell'iponatriemia sia costituito dalla vasodilatazione arteriosa presente nello scompenso cirrotico; questa determina un calo del volume ematico centrale effettivo, cioè un minor riempimento arterioso, che attiva il sistema neuroumorale (SRAA) e provoca un rilascio non osmotico di AVP, intesi a ripristinare il volume intravascolare [34]. A sua volta l'AVP induce un aumento dei livelli di acquaporina 2 (AQP2), una delle tre proteine di trasporto della membrana cellulare funzionanti come canali che mediano il riassorbimento dell'acqua nella membrana del lume tubulare. L'AVP, in realtà, fosforila l'AQP2 e, come si è ricordato, fa sì che si sposti dalle vescicole intracellulari alla membrana apicale, dove essa rende i dotti collettori permeabili all'acqua; ne consegue un accresciuto riassorbimento di acqua. L'AVP è dunque il mediatore critico nello sviluppo dell'iponatriemia del cirrotico. Circa il 30% dei pazienti cirrotici è già iponatriemico quando compare ascite; il 75% dei cirrotici scompensati ospedalizzati ha problemi di eliminazione dell'acqua libera.

Trial clinici nella cirrosi

- Il primo studio funzionale nella cirrosi sugli effetti "dinamici" di una singola dose sino a 300 mg di VPA 985 (lixivaptan) è stato condotto nel 1998 [35] e ha dimostrato un effetto acquarettico dose-dipendente.
- In uno studio clinico di fase II [9] controllato in doppio cieco, 60 cirrotici con iponatriemia diluizionale sono sta-

ti randomizzati a ricevere 100 o 200 mg di lixivaptan o placebo, insieme a restrizione idrica (1.000 mL/die) sino a normalizzazione della natriemia o per 7 giorni. La normalizzazione della natriemia si otteneva nel 27% dei trattati con 100 mg e nel 50% dei trattati con 200 mg, ma in nessun soggetto del gruppo placebo. La clearance dell'acqua libera era nettamente più alta nei soggetti trattati, con entrambi i dosaggi, che nel gruppo placebo; insieme, si aveva una significativa riduzione dell'osmolarità urinaria. Con 200 mg di lixivaptan diminuiva il peso corporeo; con lo stesso dosaggio, ma non con 100 mg, i pazienti lamentavano uno spiccato aumento del senso di sete che peggiorava con il prosieguo della terapia. Riguardo agli effetti collaterali non si rilevava alcuna differenza tra soggetti trattati e gruppo placebo. Alla fine dei 7 giorni di terapia la creatinina era $> 200 \mu\text{Mol/L}$ in 2 pazienti che avevano assunto il placebo e in altrettanti 2 e 2 trattati rispettivamente con 100 o con 200 mg.

- Il VPA 985 è stato somministrato alle dosi di 25, 125 e 250 mg 2 volte al giorno per 7 giorni a 44 pazienti ricoverati (33 cirrotici, 6 con scompenso cardiaco cronico e 5 con SIADH) tenuti ad apporto sodico costante e confrontati con 11 a placebo [36]. La natriemia veniva ripetuta ogni giorno e il trattamento veniva sospeso nei giorni in cui risultava troppo alta; l'apporto idrico veniva regolato sulla base della diuresi del giorno precedente. Si sorvegliavano, tra gli eventi avversi, soprattutto i segni clinici di disidratazione e l'encefalopatia. 33 pazienti hanno terminato lo studio: 12 a 25 mg 2 volte al giorno (bid), 11 a 125 mg bid e 10 a 250 mg bid (numerosi i drop-out). Il VPA 985 produceva un'importante risposta acquaretica confrontata con il placebo, con significativi aumenti ($p < 0,05$) dell'acqua libera e della natriemia dose-correlati. Non si sono osservate modificazioni di rilievo nella pressione ortostatica e nella creatininemia. La metà dei pazienti alla dose più alta (250 mg \times 2) ha dovuto interrompere il trattamento più volte per eccessiva disidratazione.
- Una dose singola di 1 o 2 o 5 mg di sativaptan [37] è stata somministrata a 24 pazienti cirrotici con ascite, già in trattamento stabilizzato con furosemide e spironolattone: il sativaptan ha una t_{max} di 1,1 ore, un'emivita di 10,4 ore e non interferisce con la farmacocinetica dei diuretici cosomministrati. I risultati osservati sono stati: aumento del volume urinario e della diuresi di acqua libera e calo dell'osmolarità urinaria, dose-dipendenti, che raggiungono la significatività statistica solo con la dose di 5 mg. In 4 dei 24 pazienti si è registrato un calo ponderale > 2 kg nelle prime 24 ore. Il farmaco è stato ben tollerato e gli eventi avversi non erano dose-correlati; non sono state riscontrate modificazioni ematochimiche di rilievo.

L'iponatriemia nella SIADH

La sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina ha l'iponatriemia come carattere distintivo. Nella SIADH, nonostante la marcata ipo-osmolarità che dovrebbe soppri-

merne la secrezione, vi è una persistente (inappropriata) elevazione dei livelli di AVP. Per questo, la normalizzazione dell'iponatriemia con un farmaco che inibisce specificamente l'AVP costituisce l'evidenza conclusiva, se necessaria, del ruolo dell'AVP stessa nella genesi della SIADH.

Trial clinici nella SIADH

- In 11 pazienti con SIADH di diversa eziologia (4 portatori di malattie del sistema nervoso centrale, 1 di *oat-cell* carcinoma del polmone, 1 di tubercolosi polmonare, 5 di SIADH idiopatica) è stata somministrata una singola iniezione endovenosa dell'antagonista vasopressinico mozavaptan, alle dosi di 0,25 e 0,50 mg/kg [38]. Nelle 4 ore successive alla somministrazione aumentavano il volume urinario complessivo e la clearance dell'acqua libera; l'osmolarità urinaria si riduceva a meno di 225 mOsm/kg H_2O . L'effetto diuretico era "indipendente dall'aumento di escrezione urinaria di soluti", cioè non si accompagnava a natriuresi e kaliuresi. Al dosaggio maggiore l'acquaretico induceva un aumento significativo del sodio sierico di circa 3 mEq/L. Dopo le prime 4 ore gli effetti cessavano.
- Nello studio di Wong *et al.* [36], 5 dei 44 pazienti erano affetti da SIADH, di cui 4 idiopatiche e 1 da uso protratto di carbamazepina; dei 5 pazienti con SIADH, 1 riceveva il placebo, 3 erano trattati con VPA 985 (lixivaptan) 25 mg \times 2 e 1 con 250 mg \times 2, per 7 giorni. La natriemia aumentava da 127 ± 3 mMol/L a 139 ± 1 mMol/L. Non vi erano significative variazioni di peso e di creatininemia. Uno dei 3 pazienti trattato con 25 mg \times 2 di lixivaptan ha dovuto sospendere il trattamento il giorno 2 per un aumento della natriemia > 8 mMol/L e ancora il giorno 3 e il giorno 5 perché la natriemia era salita a valori > 142 mMol/L.
- Nel grande studio cumulativo (che aveva arruolato tre gruppi bilanciati di pazienti con scompenso cardiaco cronico, cirrosi epatica e SIADH) SALT 1 [6] il 41% dei 102 soggetti trattati per 30 giorni con tolvaptan e il 48% dei 103 soggetti del gruppo placebo erano affetti da SIADH; nello studio SALT 2 lo erano il 41% dei 123 trattati con tolvaptan e il 42% dei 120 pazienti del gruppo placebo. I risultati, in termini di aumento della natriemia dal giorno zero al giorno 4 e dal giorno zero al giorno 30, erano altamente significativi ($p < 0,001$) rispetto al gruppo placebo; la natriemia, la cui correzione era l'unico intento della ricerca, riprendeva a diminuire nella settimana (dal giorno 31 al 37) di sospensione del farmaco. Aumento della sete, bocca secca e aumento delle minzioni erano gli effetti collaterali maggiormente lamentati. Il limite dello studio – il non presentare risultati disaggregati per singola patologia – è stato già discusso (si veda "Trial clinici nello scompenso cardiaco").

Discussione

Lo studio dell'attivazione di diversi sistemi neuroormonali ha dominato la fisiopatologia dello scompenso di cuore de-

gli ultimi tre decenni e l'inibizione di questi sistemi – con ACE-inibitori, beta-bloccanti, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, antialdosteroneici – ha cambiato il decorso e la prognosi complessiva dello scompenso e ne ha ridotto l'ospedalizzazione.

Ora è il momento dell'arginina-vasopressina. Il suo ruolo nella progressione dello scompenso cardiaco e nell'origine della disfunzione ventricolare sinistra, noto da tempo, è oggi molto meglio definito. L'AVP si configura come nuovo target nel trattamento dello scompenso.

Gli acquareatici antagonizzano gli effetti dell'AVP sui recettori sia renali sia vascolari e l'aspetto del loro impiego che è stato studiato con maggior interesse è la capacità di correggere l'iponatriemia. La loro somministrazione in studi preclinici e nei pochi trial di fase III dimostra tre effetti coerenti [39]: aumenta l'escrezione di acqua libera, diminuisce l'osmolarità urinaria e, appunto, aumenta la concentrazione del sodio sierico. Sul piano clinico gli acquareatici determinano riduzione del peso corporeo e degli edemi, senza modificazioni della pressione ortostatica. Questi effetti non sono associati a perdita di elettroliti o a diminuzione del flusso renale [29] né ad aumenti di creatinina o ad attivazione neuroormonale [40].

Anche nei cirrotici con ascite e iponatriemia gli acquareatici migliorano la capacità renale di eliminare acqua libera e correggono l'iponatriemia in un'alta percentuale di pazienti (nel 50% con i dosaggi maggiori nell'esperienza di Gerbes [9]).

L'iponatriemia complica quasi obbligatoriamente la terapia con diuretici dell'ansa. Essa, insieme alle alterazioni emodinamiche che questi farmaci esplicano indipendentemente dall'effetto diuretico – diretta dilatazione venosa, aumento di renina e norepinefrina e vasocostrizione arteriolare con conseguente diminuzione di output cardiaco ed elevazione della pressione capillare polmonare [20] –, costituisce un limite importante al loro impiego. In aggiunta, è messa in dubbio la loro capacità di modificare la prognosi a lungo termine dello scompenso [41].

Gli acquareatici sembrano essere in grado di rispondere in modo favorevole a molti dei problemi di efficacia e tollerabilità che i diuretici dell'ansa hanno fatto emergere in anni di loro proficuo e meritorio impiego. I primi risultati sono rilevanti, ma le informazioni disponibili lasciano aperte numerose questioni.

- La *breve durata degli studi* (Gheorghide *et al.*: 60 giorni, in pazienti con scompenso cardiaco; Schrier: 30 giorni di terapia + 7 giorni di sospensione, in pazienti con scompenso cardiaco, cirrosi epatica e SIADH; Gerbes: massimo 7 giorni oppure sino a normalizzazione dell'iponatriemia, in pazienti con cirrosi; Udelson: 4 ore + 24-48 ore di controllo post-terapia, in pazienti con scompenso cardiaco; Saito: 24 ore in pazienti con SIADH; Abraham: 24 ore, in pazienti con scompenso cardiaco) è motivo di prudenza. Sappiamo tuttavia [6] che cosa succede alla sospensione dopo 30 giorni di trattamento: la natriemia ricomincia a scendere e al giorno 7 dalla sospensione è simile a quella dei controlli a placebo.

- Negli studi e nei trial *non sono riportati dati di impiego nelle iponatriemie gravi e minacciose e nelle forme croniche*. Queste ultime sono di minore entità ma di rilevante frequenza specie nella popolazione anziana; sono fortemente sintomatiche, soprattutto sul piano neurologico, e sono reversibili.

- Gli *effetti a lungo termine* degli acquareatici sono del tutto sconosciuti. Mancano studi con end-point forti quali mortalità e morbilità. Addirittura, anche sul piano teorico, ci si può domandare se nello scompenso cronico o nel cirrotico il trattare la sola iponatriemia possa risultare in un beneficio a lungo termine in termini di sopravvivenza.

- Altro aspetto di notevole interesse pratico: sarà importante conoscere come gli acquareatici interagiscono con i diuretici o, meglio, come funziona la *co-somministrazione con i diuretici*, in particolare con la furosemide. In tutti i trial la furosemide era continuata, ma è difficile precisare in che misura gli acquareatici ne abbiano prevenuto l'effetto di iponatriemia; di certo, quando presente, l'hanno spesso normalizzata. L'effetto additivo dei due farmaci sull'omeostasi dei volumi induce a pensare che dalla somministrazione contemporanea possa sortire il rischio di disidratazione. Nell'esperienza di Wong *et al.* [36], 5 dei 10 cirrotici trattati con il dosaggio più alto di VPA 985 hanno dovuto sospendere più volte il farmaco per aumento della sete. In questi casi anche il controllo dell'apporto di liquidi non è una garanzia contro il rischio di disidratazione perché è difficile attuarlo, persino in ospedale. La sete dovrà perciò essere parametrata e monitorata con nuovi score precisi. E si dovrà ben imparare a usare i dosaggi attivi più bassi.

Si può almeno sperare che gli acquareatici inducano un risparmio di diuretici dell'ansa, e ne limitino la lesività? In Gheorghide *et al.* [27] il consumo di diuretici diminuiva, nelle 7 settimane di terapia domiciliare, da 102,3 mg/die a 79,36 mg/die.

Il pericolo che gli acquareatici, non ben maneggiati, possano determinare *aumenti troppo rapidi della natriemia* è limitante. Questi aumenti, com'è noto, possono causare mielinolisi pontina centrale. Nei pazienti ricoverati [36] la natriemia veniva misurata ogni giorno e la dose di acquareatici veniva incrementata gradualmente, in modo da raggiungere la velocità desiderata e il grado desiderato di correzione del sodio sierico. Nei due studi SALT 1 e SALT 2, unificati [6], si seguiva un regime preciso: se la concentrazione di sodio sierico rimaneva < 136 mMol/L ed era cresciuta meno di 5 mMol/L nelle ultime 24 ore, la dose di acquareatico veniva aumentata; se la natriemia saliva oltre 145 mMol/L o se aumentava troppo velocemente – cioè più di 12 mMol/L in 24 ore o più di 8 mMol/L nelle 8 ore del primo giorno di terapia – si sospendeva il trattamento, oppure si riduceva la dose successiva o si aumentava l'apporto idrico.

I problemi verranno dal trattamento domiciliare, ma anche questo è un aspetto che la pratica clinica chiarirà.

Tachifilassi si era presentata con i primi acquareatici e nella cirrosi sperimentale (del ratto): i farmaci, dopo i pri-

mi 2 giorni di efficacia, la perdevano. Studi clinici successivi, specie nel cirrotico [9], hanno smentito il riscontro e confermato l'efficacia clinica nel tempo. È tuttavia corretto porsi almeno sul piano teorico l'interrogativo se l'aumento cronico di AVP nel plasma indotto dalla somministrazione continua dell'antagonista [36], down-regolando i suoi recettori renali V2, possa gradualmente attenuare gli effetti dei suoi antagonisti. La *down-regulation* dei recettori potrebbe ben rappresentare un meccanismo di difesa contro l'eccessiva perdita di liquidi e l'ulteriore disidratazione, ma anche contro il rischio di demielinizzazione o, specie nel cirrotico, contro il deterioramento della funzione renale. In proposito Wong *et al.* [36] osservano che la perdita totale di liquidi sembra avere pur nel breve periodo da loro osservato – una settimana – un (utile) *plateau* nonostante le ripetute somministrazioni.

In un'orbita concettuale contigua al tema della tachifilassi si pone la questione dei *non-responders*. Non è chiaro se si tratti di un problema di dose o se siano peculiari condizioni fisiopatologiche a impedire l'effetto acquaretico in singoli pazienti. Anche in questo caso verrà in soccorso l'esperienza.

Vi è infine il problema degli *effetti collaterali*. Si è già parlato del senso di sete come del più frequente. Il concorso addizionale di due farmaci – diuretici dell'ansa e acquaretici – che riducono bruscamente il volume intravascolare mette a nudo, soprattutto nel cirrotico, la vulnerabilità renale [34]. La questione si pone specialmente nel paziente non ospedalizzato, in cui il trattamento con tali farmaci dovrà essere attuato sotto controllo attento.

Non è ancora il tempo per raccomandare grande attenzione nell'*impiego differenziato* di AVP-inibitori *selettivi*, cioè ad azione prevalente sul recettore V2 dell'AVP, o di inibitori *duali* (come il conivaptan) attivi nei confronti di due tipi di recettori: V1A, vascolari e cardiaci, e V2, renali. A suo tempo sarà ben chiarito che usare i duali nel cirrotico è un errore.

Conclusioni

Limiti e incertezze sono propri di ogni farmaco al suo esordio in clinica. Solo studi di lunga durata e su popolazioni più consistenti potranno misurare il reale impatto degli acquaretici su mortalità e morbilità; questi stessi studi serviranno anche a meglio definire tipo di pazienti eligibili, dose, durata della terapia, incidenza di effetti collaterali.

Tali riserve, tuttavia, non velano la ragionata sensazione che gli acquaretici modificheranno in misura incisiva il trattamento dell'iponatremia nello scompenso di cuore e nella cirrosi ascitica.

Quale sia oggi il lessico più adatto a definire il loro ruolo futuro – “progresso-promessa” [16] o, apertamente, “vantaggio sui diuretici tradizionali” – [36] non è dato sapere.

L'iponatremia complica spesso il trattamento aggressivo con diuretici dell'ansa rispetto ai quali gli acquaretici, pur titolandosi come terapia meramente aggiuntiva, potrebbe-

ro risultare alternativi in quei pazienti che, per una serie di motivi concorrenti, sviluppano la cosiddetta “resistenza ai diuretici dell'ansa”. In simili condizioni, nella SIADH in modo più suggestivo, essi realizzano curiosamente la condizione fisiopatologica di un diabete insipido nefrogenico indotto da farmaci [24].

Bibliografia

- [1] De Luca L, Klein L, Udelson JE, et al. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96(12A):19-23L.
- [2] Sica DA. Hyponatremia and heart failure – treatment considerations. *Congest Heart Fail* 2006;12(1):55-60.
- [3] Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, et al. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006;65(1):28-33.
- [4] Londono MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130(4):1135-43.
- [5] Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166(7):781-6.
- [6] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al.; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-112.
- [7] Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119(1):71.e1-8.
- [8] Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(12):1410-3.
- [9] Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, et al.; VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124(4):933-9.
- [10] Bellissant E, Denolle T, Sinnassamy P, et al. Systemic and regional hemodynamic and biological effects of a new kappa-opioid agonist, niravoline, in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278(1):232-42.
- [11] Gadano A, Moreau R, Pessione F, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32(1):38-42.
- [12] Bosch-Marce M, Poo JL, Jimenez W, et al. Comparison of two aquaretic drugs (niravoline and OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(1):194-201.
- [13] Barber A, Gottschlich R. Novel developments with selective, non-peptidic kappa-opioid receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 1997;6(10):1351-68.
- [14] Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, Gross P. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):S87-92.
- [15] Albright JD, Delos Santos EG, Dusza JP, et al. The synthesis and vasopressin (AVP) antagonist activity of a novel series of N-aryl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3,4-d]thieno[3,2-b]zazepines. *Bioorg Med Chem Lett* 2000;10(8):695-8.

- [16] Hays RM. Vasopressin antagonists – progress and promise. *N Engl J Med* 2006;355(20):2146-8.
- [17] Verbalis JG. AVP receptor antagonists as aquaretics: review and assessment of clinical data. *Cleve Clin J Med* 2006;73 (Suppl 3):S24-33.
- [18] Goldsmith SR. The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 3):S19-23.
- [19] Gheorghide M. The clinical effects of vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 2):S24-9.
- [20] Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132-43.
- [21] Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994;128(3):564-74.
- [22] Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 2001;21(2):157-72.
- [23] Schrier RW, Ecder T. Gibbs memorial lecture. Unifying hypothesis of body fluid volume regulation: implications for cardiac failure and cirrhosis. *Mt Sinai J Med* 2001;68(6):350-61.
- [24] Bartoli E, Cabassi A, Guidetti F, et al. Alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base nelle malattie complesse di interesse internistico. *Intern Emerg Med* 2006;1(Suppl 1-3):110-50S.
- [25] Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1785-91.
- [26] Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, et al.; Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107(21):2690-6.
- [27] Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al.; Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(16):1963-71.
- [28] Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104(20):2417-23.
- [29] Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1615-21.
- [30] Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(2):F273-8.
- [31] Boyer TD. Aquaretics in cirrhotics with hyponatremia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(Suppl 7):S191-3.
- [32] Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, McDonald KM, Schrier RW. Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. *J Clin Invest* 1974;54(6):1473-9.
- [33] Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96(4):413-7.
- [34] Gines P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28(3):851-64.
- [35] Guyader D, Ellis-Grosse EJ, Burke JT, Orcyk GP. Dynamics effects of a novel, non-peptide ADH (V2) antagonist in cirrhotic patients with ascites (Abstract). *Hepatology* 1998;28:559A.
- [36] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37(1):182-91.
- [37] Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, et al. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(6):973-82.
- [38] Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al. Acute aquaresis by the non-peptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1054-7.
- [39] Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69(12):2124-30.
- [40] Rangasetty UC, Gheorghide M, Uretsky BF, Orlandi C, Barbagelata A. Tolvaptan: a selective vasopressin type 2 receptor antagonist in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(5):533-40.
- [41] Solberg OG, Omland T. Arginine vasopressin antagonism: new treatment option in chronic heart failure. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(2):179-82. *Norwegian.*