

LA TERAPIA CON GLI ANTAGONISTI DELLA VASOPRESSINA: GLI ACQUARETICI

M. Buemi, D. Bolignano, G. Coppolino, A. Sturiale, S. Campo, E. Crascì, C. Aloisi, N. Frisina

Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Messina

Therapy with vasopressin receptor antagonists: the aquaretics

Aquaretic drugs, by definition, can induce an increase in urinary volume and urinary free water associated with a decreased urinary osmolarity with a consequent increase in plasma sodium. This enhanced diuresis is not accompanied by an increased loss of electrolytes, whereas traditional diuretics have the opposite, so-called saluretic effect.

Aquaretics belong to a family of vasopressin receptor antagonists, V2 in particular, that regulate tubular water reabsorption. Several studies have confirmed their utility in the treatment of hyponatremic states associated with water retention such as heart failure, cirrhosis related ascites and SIADH. Furthermore, new applications may include the treatment of arterial hypertension, polycystic kidney disease, glaucoma and Meniere's syndrome. (G Ital Nefrol 2007; 24: 371-80)

KEY WORDS:

Aquaretic,
V2 antagonists,
Hyponatremia,
Polycystic kidney,
Heart Failure,
Vasopressin

PAROLE CHIAVE:

Acquaretici,
Antagonisti V2,
Iponatremia,
Rene Policistico,
Scompenso
Cardiaco,
Vasopressina

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Michele Buemi
Salita Villa Contino, 30
98124 Messina
e-mail: buemim@unime.it

INTRODUZIONE

Gli acquaretici costituiscono una sottofamiglia di antagonisti non peptidici della vasopressina. Questo ormone, prodotto in gran parte a livello ipotalamico ed accumulato nella neuroipofisi, svolge diverse funzioni a seconda del tipo di recettore con cui interagisce (1-4).

I più importanti recettori conosciuti sono il V1a ed il V2, sebbene sia stato isolato anche un terzo recettore V1b (V3) il cui ruolo è oggetto di intense ricerche (5-8). Il recettore V1a media *in vivo* alcuni dei più importanti effetti della vasopressina quali l'aumento del calcio intracellulare, l'aggregazione piastrinica, la proliferazione vascolare del tessuto muscolare, l'aumento della pressione arteriosa ed il vasospasmo coronarico. Esistono già alcuni composti sperimentali in grado di esercitare un antagonismo selettivo nei confronti di tale recettore ed alcuni studi stanno già mettendo in luce delle possibili applicazioni pratiche di tali farmaci come per esempio nella dismenorrea e nella malattia di Raynaud (9). È invece attraverso il recettore V2, principalmente localizzato a livello renale, che si realizzano gli effetti dell'AVP antagonizzati dagli acquaretici (Fig. 1): il risultato dell'azione di tali molecole è quindi un aumento del volume urinario associato a diminuzione dell'osmolarità ed aumento dell'acqua libera uri-

naria con ipernatriemia. L'incremento della diuresi non è inoltre accompagnato da un'aumentata perdita di elettroliti, a differenza di quanto causato dai diuretici cosiddetti "tradizionali" che posseggono al contrario un effetto definito "saluretico".

Nel 1986 veniva descritta da Kinter et al. l'efficacia di una sostanza (SK&F101926) dotata di azione anti-V2 nel prevenire l'iponatremia in un modello murino di sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) (10). Altre sostanze simili dotate di maggiore potenza, selettività ed attive anche per via orale venivano in seguito scoperte (11, 12) e gli effetti acquaretici testati sull'uomo. In uno studio di Shimizu condotto su volontari sani sotto restrizione idrica, l'iniezione endovenosa di elevate dosi (1 mg/kg) di un precursore dei più moderni acquaretici, l'OPC-31260, induceva, nonostante l'assetto in antidiuresi dell'organismo ed i conseguenti elevati livelli di AVP, un'elevazione del volume urinario con riduzione dell'osmolarità (13) (Fig. 2). Gli antagonisti non peptidici della vasopressina che vengono attualmente più utilizzati sono il Tolvaptan (OPC-41061), il Lixivaptan (VPA-985) ed il Conivaptan (YM-087), quest'ultimo dotato di una doppia azione antagonista sia sui recettori V2 che su quelli V1a. Tra le molecole dotate di attività V2 antagonista, il Tolvaptan rappresenta quella meglio carat-

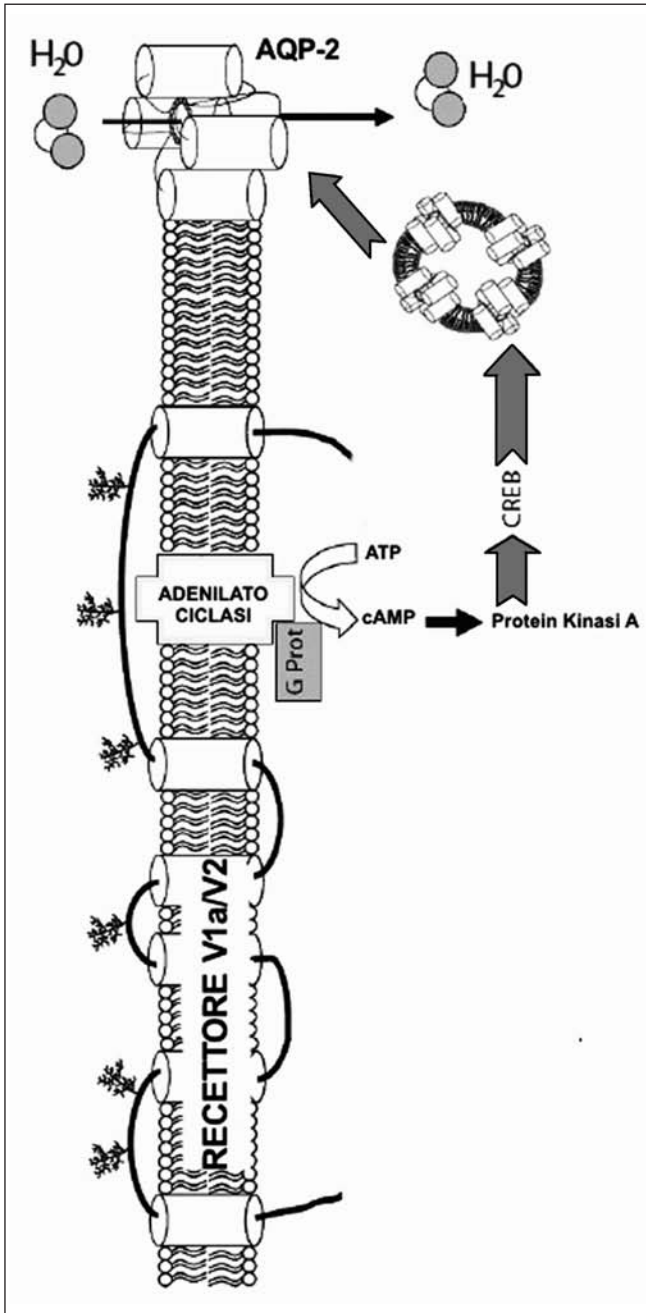


Fig. 1 - Fisiologia del recettore Vasopressinico.

terizzata per quanto riguarda le proprietà farmacocinetiche grazie in particolare agli studi condotti dal gruppo di Gheorghiadu (14, 15). Nel soggetto sano il farmaco mostra una velocità di scomparsa dal sangue proporzionale alla sua concentrazione, con una frazione costante di allontanamento (cinetica lineare). Dopo somministrazione orale l'assorbimento è rapido con un picco di concentrazione massima (Cmax) che viene raggiunto approssimativamente in 2-3 ore. I livelli

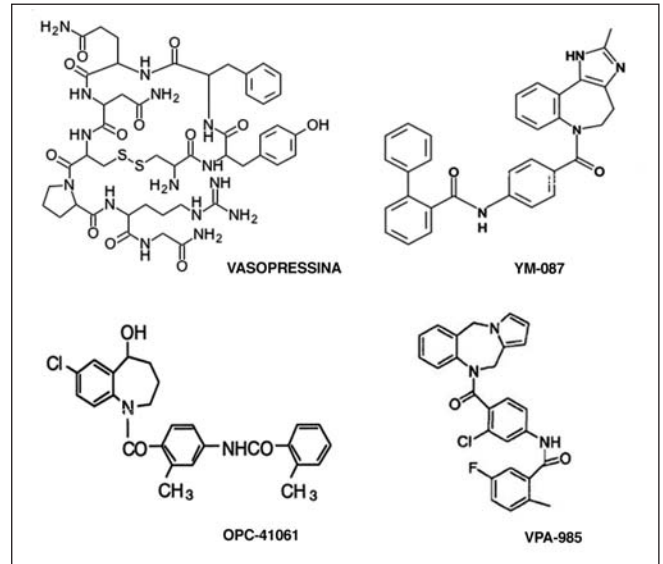


Fig. 2 - Struttura chimica dei principali acquarettici. Notare come lo "scheletro" carboniosi degli acquarettici richiami la struttura molecolare della vasopressina.

li medi di Cmax sono approssimativamente di 374 ng/mL e 418 ng/mL per una singola dose orale di Tolvaptan di 30 mg e 90 mg rispettivamente. In pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) con espansione del volume extracellulare, i valori di Cmax sono invece di 460 ng/mL e 723 ng/mL per dosi somministrate di 30 e 90 mg rispettivamente. La clearance totale apparente è approssimativamente 2 volte più bassa nei soggetti con HF rispetto ai sani. L'emivita del Tolvaptan si attesta intorno alle 6-8 ore. La contemporanea somministrazione di ketoconazolo o di altri farmaci metabolizzati dal citocromo CYP3A4 (claritromicina, ritonavir ecc.) riduce la clearance totale del farmaco del 87% e ne aumenta le concentrazioni plasmatiche di circa 3 volte. Il Tolvaptan, infine, non è sembrato mostrare significative interazioni farmacocinetiche con altri composti quali amiodarone o warfarin (16, 17). Un elenco completo delle principali molecole dotate di attività acquarettica è illustrato in Tabella I.

TEST DI VERIFICA

1) Gli acquarettici sono una classe di farmaci le cui proprietà dipendono:

- Dall'agonismo del recettore V1a della vasopressina
- Dall'antagonismo del recettore V2 o dal doppio antagonismo V1a/V2
- Dall'agonismo del recettore V2 della vasopressina

TABELLA I - PRINCIPALI MOLECOLE DOTATE DI ATTIVITÀ ACQUARETICA

Molecola	Formula chimica	Nome	Proprietà
SR121463B	1-[4-(N-tert-butylcarbonyl)-2-methoxybenzene sulfonyl]-5-ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoethoxy) cyclohexane] indo 1-2-one	Satavaptan	V2 selettivo
OPC-31260	5-dimethylamino-1-[4-(2-methylbenzoylamino) benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine	-	V2 selettivo
OPC-41061	7-Chloro-5-hydroxy-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzoyl-amino) benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine	Tolvaptan	V2 selettivo
VPA-985	4,6,7,8-tetrahydro-5H-thieno[3,2-b]azepine	Lixivaptan	V2 selettivo
VP-343	N-[4-[[[(2S,3aR)-2-hydroxy-2,3,3a,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinoxalin-5(1H)-yl]carbonyl]phenyl]-4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-carboxamide)	-	V2 selettivo
YM-087	4'-[[2-methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1]benzazepin-6-yl]carbonyl]-2-phenylbenzanilide monohydrochloride	Conivaptan	V1a e V2 antagonista
CL-385004	5-fluoro-2-methyl-N-[5-(5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-10(11H)-yl)carbonyl]-2-pyridinyl]benzamide	-	V1a e V2 antagonista

d. Dall'antagonismo solo del recettore V2 della vasopressina

e. Dall'antagonismo solo del recettore V1a della vasopressina.

2) L'effetto degli acquaretici si realizza in:

a. Aumento dell'acqua libera urinaria, riduzione dell'osmolarità urinaria, aumento della sodiemia

b. Riduzione del volume urinario, aumento dell'osmolarità urinaria, riduzione della sodiemia

c. Aumento del volume urinario, aumento escrezione urinaria elettroliti, aumento della sodiemia

d. Aumento della sodiuria, riduzione della sodiemia, aumento della diuresi

e. Riduzione del volume urinario con aumento dell'acqua libera urinaria, riduzione della sodiemia.

3) Il Conivaptan:

a. Possiede oltre che l'azione V2 antagonista quella V1a agonista

b. Possiede azione di agonismo sia sui recettori V2 che sui V1a

c. Possiede solo azione antagonista V2

d. Possiede azione antagonista sia sui recettori V2 che sui V1a

e. Possiede azione V2 agonista e V1a antagonista.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

ACQUARETICI NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco, specialmente quello cronico, rappresenta ad oggi una condizione clinica ancora difficile da trattare efficacemente e gravata da significativa mortalità ed ospedalizzazione. Diversi studi hanno evidenziato come un ruolo fondamentale nella patogenesi delle alterazioni sistemiche presenti sia svolto dall'aumentato rilascio non-osmotico di vasopressina. Attraverso una continua sollecitazione dei recettori V1a l'AVP induce vasocostrizione arteriolare sistemica ed in particolare coronarica con aumento del post-carico e dello stress di parete e venocostrizione con aumento del pre-carico. Tale aumento è causato in maniera determinante anche dal prolungato stimolo dei recettori V2 con conseguente ritenzione idrica. Tutto ciò conduce infine ad ipertrofia e dilatazione ventricolare sinistra, generando un circolo vizioso che aggrava progressivamente le condizioni cliniche (18). Tali considerazioni hanno spinto ad ipotizzare l'utilizzo degli acquaretici come alternativa terapeutica nello scompenso cardiaco e diversi studi si sono preoccupati di verificarne l'effettiva utilità. Un primo *trial* del 2003 condotto dal gruppo dei "Tolvaptan investigators", capitanato da Gheorghiadu, dimostrava l'efficacia del Tolvaptan nel ridurre il peso corporeo e gli edemi e nel normalizzare il sodio in pazienti con scompenso cardiaco ed iponatriemia (14). Un successivo *trial* multicentrico randomizzato ha valutato quindi gli effetti a breve e medio termine della somministrazione orale di Tolvaptan in pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco progressivamente peggiorante e refrattario alla classica terapia. I soggetti destinati ad assu-

mere l'acquaretico venivano randomizzati in 3 gruppi e trattati con dosi di 30, 60 e 90 mg rispettivamente; altri soggetti venivano invece destinati al placebo. A 60 giorni, effetti sulla riduzione del peso significativi rispetto a chi assumeva placebo si osservavano indipendentemente dalla dose assunta e, sempre rispetto al placebo, non si evidenziavano differenze nel peggioramento della patologia espresso in termini di frazione di eiezione. Analisi *post hoc* dimostravano al contrario una più bassa mortalità tra i soggetti trattati col farmaco rispetto ai pazienti che assumevano placebo (15).

L'efficacia di un altro agente acquaretico V2 selettivo, il Lixivaptan è stata recentemente testata in uno studio randomizzato in doppio cieco, condotto su 42 pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato. Nei soggetti trattati si osservava un aumento del volume urinario, accompagnato da aumento del sodio plasmatico, significativo rispetto ai soggetti che assumevano placebo, in particolare dopo una dose orale di 400 mg. Non venivano inoltre segnalati effetti collaterali di rilievo (19).

In un recente modello murino, è stata verificata l'efficacia di due diversi acquaretici nel trattamento dello scompenso cardiaco conseguente ad infarto miocardico da occlusione coronarica sperimentale. Dopo 6 settimane di trattamento era provata l'efficacia di questi farmaci nel migliorare la *performance* cardiaca attraverso la riduzione della pressione atrio-ventricolare destra, della pressione ventricolare sinistra di fine diastole e del peso corporeo. Inoltre il Conivaptan (somministrato alla dose di 0.3 mg/kg i.v.), che possiede effetto sia V2 che V1a antagonista, produceva dei benefici sulla risposta ventricolare sinistra nettamente superiori rispetto al SR121463A, dotato della sola azione V2 antagonista (20).

Un altro studio ancora più recente ha voluto valutare l'impatto sulla sopravvivenza, in un modello di insufficienza cardiaca indotta dall'applicazione di adriammina per via intraperitoneale, della somministrazione orale a lungo termine del OPC-31260, antagonista selettivo dei recettori V2. Nei ratti trattati con tale molecola, dopo 6 settimane, non veniva riscontrato alcun significativo aumento della mortalità rispetto ai controlli nonostante gli elevati livelli circolanti di vasopressina (21).

L'aspetto interessante di questo lavoro è quello di essersi soffermato per la prima volta non tanto sull'efficacia dell'azione farmacologica dell'acquaretico in un modello clinico-sperimentale particolare, quanto su un altrettanto importante aspetto collaterale: gli elevati livelli di vasopressina. Se, infatti, l'acquaretico agisce bloccando l'azione periferica di tale ormone, è altresì vero che esso non riduce i livelli sierici di AVP che tendono al contrario ad aumentare. Diversi studi hanno

evidenziato come possa esistere una certa correlazione tra elevati livelli di AVP ed prognosi cardiovascolari sfavorevoli in pazienti affetti da scompenso cardiaco (22, 23). Alla luce di quanto osservato è lecito pensare che, almeno in parte, ciò possa dipendere dall'azione renale di tale ormone e che il trattamento con acquaretici possa avere in proposito un effetto di protezione.

ACQUARETICI NEGLI STATI IPONATREMICI

Oltre allo scompenso cardiaco, che rappresenta la patologia più frequente in cui è possibile riscontrare uno stato di iponatremia secondaria, esistono altre condizioni cliniche che si associano a riduzione dei livelli di sodio e ritenzione idrica. In generale il trattamento degli stati iponatremici, rappresentati per esempio da cirrosi, sindrome nefrosica e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) non si avvale ancora di una terapia soddisfacente (24).

Il razionale dell'utilizzo di antagonisti della vasopressina è basato sul fatto che nella maggior parte di questi pazienti la ritenzione di acqua libera è in parte legata proprio ad elevati livelli circolanti di questo ormone con stimolazione dei recettori V2 del dotto collettore ed aumento dei livelli di Acquaporina 2 (25, 26). In generale, uno dei cardini attuali del trattamento degli stati iponatremici è rappresentato dalla restrizione idrica. Questo tipo di approccio risulta spesso difficile da gestire e, non raramente, gravato da inefficacia o effetti avversi. Per testare in queste condizioni l'utilità degli acquaretici, in un recente studio multicentrico randomizzato 28 pazienti con iponatremia venivano divisi in due gruppi. Un gruppo veniva trattato con il solo Tolvaptan ad una dose iniziale di 10 mg/die fino a raggiungere 60 mg/die, l'altro con una restrizione di fluidi di 1.200 mL/die e placebo per circa un mese. L'aumento del sodio, obiettivo primario dello studio, era alla fine statisticamente maggiore nel gruppo trattato con l'acquaretico rispetto ai controlli e senza effetti collaterali particolari (27). Già in precedenza altri Autori studiavano l'effetto del Tolvaptan in un modello murino di iponatremia. La riduzione del sodio veniva indotta in questo caso tramite somministrazione di un derivato della vasopressina dapprima acutamente e successivamente cronicamente. Il trattamento con Tolvaptan conduceva ad una significativa riduzione della mortalità nel modello acuto, senza peraltro effetti letali all'aumento delle dosi, ed in un aumento dei livelli di sodio con riduzione del peso sia nel modello acuto sia in quello di iponatremia cronica (28).

Sempre su un modello sperimentale murino, altri Autori valutavano specificamente gli effetti di un altro

acquaretico, il Conivaptan, su uno stato di ritenzione idrica ed iponatremia associata a cirrosi. Dopo 10 giorni di somministrazione del farmaco si osservava un aumento costante del volume urinario con riduzione dell'osmolarità urinaria, scomparsa dell'iponatremia e normalizzazione dell'escrezione urinaria di sodio senza modifiche sulla clearance della creatinina e sulla pressione arteriosa (29). Effetti simili erano già stati osservati testando l'azione, questa volta sull'uomo, di un composto simile al Tolvaptan iniettato per via endovenosa in un'altra condizione patologica associata ad iponatremia, iposmolarità plasmatica ed elevati livelli di vasopressina: la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) (30). In 34 pazienti affetti da tale patologia (valori medi di sodiemia 127 ± 5 mmol/L), di recente Soupart et al. hanno valutato per la prima volta l'effetto di un altro antagonista V2 selettivo, il Satavaptan (SR121463B), somministrato oralmente per circa 23 giorni al dosaggio di 50 mg (a 12 pazienti) o 25 mg (a 14 pazienti) mentre altri 8 pazienti ricevevano placebo. Mostrando un'ottima tolleranza e senza nessun effetto collaterale di rilievo, il 79% dei pazienti trattati con 25 mg e l'83% di quelli trattati con 50 mg (contro il 13% dei placebo) ottenevano e mantenevano i risultati prefissati (normalizzazione del sodio sierico o aumento di almeno 5 mmol/L dai livelli di partenza) (31). Si attende tuttavia che tali promettenti risultati, sia in termini di efficacia che di sicurezza, vengano ulteriormente confermati da successivi studi estesi ad un maggiore periodo di tempo di trattamento ed a condizioni più severe di iponatremia.

ACQUARETICI E MALATTIA POLICISTICA DEL RENE

Un altro possibile campo di applicazione della terapia con acquarettici, forse il più affascinante, è rappresentato dal trattamento della malattia policistica del rene (PKD), affezione che non conosce tuttora una cura specifica, a parte quella sintomatica.

L'effetto della vasopressina sulla adenilciclasa, il fatto che le cisti provengono dai canali collettori nella nefronofisi, nel rene policistico autosomico dominante e recessivo, e l'effetto dell'AMPc sulla cistogenesi, costituiscono delle solide ragioni per trattare modelli animali con queste malattie utilizzando gli antagonisti del recettore V2 della vasopressina.

È dimostrato che la vasopressina svolge un ruolo determinante nella patogenesi di questa malattia. Attraverso l'interazione con i suoi recettori V2, l'AVP induce com'è noto un aumento dei livelli intracellulari di c-AMP che funziona da secondo messaggero specifico all'interno delle cellule. È stato visto che l'incremento del c-AMP è in grado di promuovere una linea

di attivazione specifica che conduce, *in vitro*, alla stimolazione della proliferazione delle cellule dell'epitelio cistico (32, 33).

Questa scoperta ha indotto ad ipotizzare un possibile ruolo, da parte degli antagonisti selettivi dei recettori V2 delle cellule renali, nel contrastare o quanto meno rallentare la progressione di tale patologia.

Il topo pcy è un modello di nefronofisi secondaria ad una mutazione nel NPHP3, gene mutato nella nefronofisi giovanile. La somministrazione di 0.1% di OPC-31260 a topi CD1/pcy di 30 settimane ha nettamente inibito l'accumulo renale di AMPc, la progressione della malattia come prova la diminuzione di peso dei reni, le concentrazioni dell'azoto ureico plasmatico, il volume della fibrosi e delle cisti renali e gli indici mitotici ed apoptotici. Questo lavoro ha permesso di dimostrare che l'acquaretico ha non soltanto bloccato la progressione della malattia, ma è stato capace anche di farla regredire (34).

Un ulteriore studio condotto nel 2004 dal gruppo di Torres ha testato l'effetto in tal senso del OPC-31260, un acquaretico chimicamente simile al Tolvaptan, in un modello animale di rene policistico.

La somministrazione di 0.05% di OPC-31260 a ratti policistici di 10-18 settimane ha bloccato la progressione della malattia, come documentato dalla riduzione del peso dei reni, della concentrazione plasmatica della creatinina e dell'azoto ureico, del volume della fibrosi e delle cisti renali, degli indici mitotici ed apoptotici e della pressione sistolica. Il peso dei reni a 18 settimane nei ratti trattati era identico a quello dei ratti policistici di controllo di 10 settimane, ciò ha permesso di dimostrare che l'OPC-31260 era in grado di bloccare la progressione della malattia. L'OPC-31260 non ha avuto effetti significativi sulla fibro-policistosi epatica, a causa dell'assenza di recettori V2R nel fegato (35). Lo stesso gruppo ha dimostrato recentemente che anche il Tolvaptan (OPC-41061) era in grado di contrastare la patologia: tale effetto era probabilmente il risultato della riduzione dei livelli di "protein kinase Ras/mitogen activated", particolarmente elevati nei reni affetti da PKD (36).

Un aspetto interessante degli antagonisti del recettore della vasopressina V2 è la loro "reno-selettività" (dovuto all'espressione limitata dei recettori V2 sulle cellule principali dei canali collettori e sulle cellule endoteliali) e la loro apparente buona tolleranza negli studi preclinici e clinici. Nessuna tossicità né alcuna alterazione elettrolitica è stata rilevata negli studi preclinici in soggetti affetti da policistosi renale. Allo stato attuale la somministrazione su pazienti negli studi clinici di fase I o fase II non ha comportato effetti indesiderabili, ad eccezione di sete moderata e ben tollerata in tutti i soggetti.

L'efficacia della molecola Tolvaptan (OPC-41061)

TABELLA II - TRATTAMENTO MEDICO DELL'IPONATRIEMIA

Trattamento	Meccanismo	Dose/die	Limitazioni
Restrizione di Fluidi	Riduzione acqua libera	Variabile	Scarsa compliance
Demeclociclina	Inibizione risposta renale al AVP poliuria, fotosensibilità, nefrotossicità	1.2 g seguita da 0.3-0.9 mg	Neurotossicità,
Acquaretici (V_{1A}/V_2 o V_2 antagonisti)	Antagonismo AVP	Variabile	-
Furosemide	Aumento escrezione acqua libera	Variabile fino a dose ottimale	Ototossicità, deplezione di potassio
Urea	Diuresi osmotica	30-60 g gastrointestinali	Poliuria, sintomi

nell'animale e la buona tollerabilità nell'uomo hanno indotto ad iniziare uno studio per dimostrare il suo effetto sulla crescita delle cisti, misurate con la risonanza magnetica, nello stadio precoce della policistosi renale autosomica dominante. Sono attesi ben presto risultati definitivi anche in questo ambito terapeutico.

TEST DI VERIFICA

4) Effetti significativi sulla riduzione del peso corporeo a 60 gg di trattamento con Tolvaptan in pazienti affetti da scompenso cardiaco rispetto al placebo si ottenevano dopo somministrazione di:

- 30 mg
- 60 mg
- 90 mg
- 30, 60 o 90 mg indipendentemente
- 120 mg.

5) Di recente uno studio su pazienti affetti da SIADH ha provato l'efficacia di quale acquaretico?

- Lixivaptan
- Conivaptan
- Satavaptan
- Tolvaptan
- Nessuno dei precedenti.

6) Nella policistosi renale:

- La vasopressina svolge un ruolo di inibizione dello sviluppo cistico
- La vasopressina svolge un ruolo promuovente lo sviluppo cistico
- Gli acquaretici non hanno dimostrato nessun efficacia
- Studi utilizzando gli acquaretici sono stati immediatamente sospesi per gravi effetti collaterali
- Gli acquaretici sono controindicati perché promuoventi la cistogenesi.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La comparsa sulla scena terapeutica dei farmaci acquaretici è destinata a rivoluzionare il trattamento di molte condizioni patologiche, in particolare quelle associate ad iponatremia ed iposmolarità da sovraccarico idrico.

Indipendentemente dalla causa che determina tali stati, la terapia tradizionale "sintomatica" si è finora basata su cardini ben precisi: restrizione dell'apporto idrico, diuretici (specialmente dell'ansa) e, nei casi più gravi, supplementazioni di cloruro di sodio o terapie alternative anche tossiche (37-41) (Tab. II).

Un recente studio ha evidenziato chiaramente il vantaggio terapeutico dell'utilizzo dell'acquaretico Tolvaptan rispetto al classico diuretico, la Furosemide, nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio (CHF) nell'uomo in particolare per quanto riguarda l'emodinamica renale. In 14 pazienti con CHF NYHA III, a parità di effetto diuretico, non si osservava dopo trattamento con Tolvaptan variazione nel flusso ematico renale e nell'escrezione urinaria di sodio e potassio, peggiorati invece dalla furosemide (42). A differenza della furosemide il Tolvaptan inoltre non attivava il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). Tale attivazione, infatti, dipendendo dall'azione natriuretica posseduta dai diuretici dell'ansa che spinge alla riduzione della sodiemia, non si può verificare visto che gli acquaretici, al contrario, inducono un effetto ipernatremico (43).

In definitiva l'acquaretico, in virtù del suo meccanismo d'azione completamente differente, garantirebbe l'assenza pressoché totale di tutti quegli effetti collaterali che sono associati alla classica terapia con diuretici. Tra i più importanti: disturbi elettrolitici, alcalosi, tossicità renale ed extrarenale hanno sempre costituito un limite nell'utilizzo di questi farmaci per esempio nella terapia dell'ipertensione arteriosa (44). Inoltre, non meno importante, è stato dimostrato come gli acquaretici, ed in particolare l'OPC-31260, non modificano apparentemente

la funzione renale in condizioni normali (45). Nei soggetti in cui è già presente uno stato di insufficienza renale cronica, tuttavia, si osserva uno stato di ritenzione non solo idrica ma anche sodica, come ha dimostrato un recente studio Italiano che ha applicato tecniche bioimpedenziometriche (46).

Un aumento dell'introduzione orale di sale, inoltre, sembra possa condurre, anche attraverso un meccanismo indipendente dal rialzo pressorio RAA-mediato, ad un'accentuazione della proteinuria con danno tubulare e progressione dell'insufficienza renale cronica (47). Non è ancora chiaro perciò se l'effetto ipernatremico indotto dagli acquaretici possa in qualche modo peggiorare uno stato già preesistente di insufficienza renale cronica attraverso un meccanismo simile. Tuttavia, è pur vero che esistono in letteratura anche evidenze che suggeriscono, al contrario, che questa categoria di farmaci può giocare un ruolo protettivo nel contrastare l'evoluzione di patologie renali ad interessamento glomerulare. È recente l'osservazione che l'iniezione sperimentale di elevate dosi di analoghi della vasopressina in soggetti sani comporta un marcato incremento dell'escrezione di albumina urinaria (UAE) e che la realizzazione di ciò richiede l'integrità dei recettori V2, antagonizzati com'è noto proprio dagli acquaretici (48). Questa scoperta suggerisce un coinvolgimento dell'AVP nella patogenesi dell'albuminuria e della proteinuria presente per esempio in condizioni patologiche quali diabete mellito ed ipertensione e per tale ragione l'utilizzo degli antagonisti V2-R, contrastando tale azione, potrebbero rallentare la progressione del danno renale attraverso un effetto anti-proteinurico simile a quello già osservato per altri "celebri" bloccanti recettoriali come gli ACE-i e gli ARB. Uno studio effettuato successivamente evidenziava, dopo somministrazione di un agente acquaretico, il SR121463, in ratti con albuminuria legata al diabete, un effetto proprio in tal senso (49).

Il problema del rapporto tra acquaretici e patologia renale rimane comunque quanto mai aperto e si attende, per tale ragione, che in futuro studi specifici possano fare maggiore chiarezza in proposito.

Nel frattempo, ad oggi il principale campo di applicazione della terapia con tali farmaci è rappresentato senz'altro dalla patologia cardiovascolare ed in particolare dallo scompenso cardiaco. Un grosso studio multicentrico randomizzato in doppio cieco tuttora in corso sta tentando di definire in che termini e a che livello l'utilizzo del Tolvaptan possa migliorare l'attuale trattamento del sovraccarico idrico associato all'insufficienza cardiaca e condurre quindi ad un effettivo miglioramento della prognosi in questa categoria di pazienti. Questo studio, definito EVEREST (*The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*), si propone di valutare la morta-

lità, la morbilità e lo stato clinico globale in comparazione con le cure tradizionali stabilendo quindi se gli effetti positivi del Tolvaptan (riduzione del peso corporeo, aumento della diuresi senza rischio di ipokaliemia e tossicità renale) si traducono in un effettivo miglioramento delle condizioni cliniche globali (50).

Si spera inoltre che trattandosi di uno studio condotto a lungo termine, al contrario di quelli già descritti in precedenza, esso possa fornire ulteriori indicazioni circa la sicurezza e l'efficacia di un utilizzo "cronico" e prolungato del Tolvaptan.

Ricordiamo, infatti, che questa molecola, agendo da antagonista V2 selettivo, potrebbe condurre come effetto di una somministrazione a lungo termine sia ad una *down-regulation* degli stessi recettori V2 che ad un incremento dei livelli circolanti di AVP. Ciò potrebbe essere a sua volta causa di un'aumentata stimolazione dei recettori V1a periferici con potenziali effetti sulla funzione cardiovascolare globale tutti da valutare.

Altrettanto da dimostrare appaiono i margini di beneficio della somministrazione prolungata nel tempo dei farmaci acquaretici nei confronti dell'ipertensione arteriosa. Il razionale di tale effetto si potrebbe basare sulla recente dimostrazione che una stimolazione cronica dei recettori V2 conduce alla comparsa di un'ipertensione arteriosa sale-sensibile basata sul prolungato riassorbimento sodico indotto dall'AVP con conseguente sodio-ritenzione (51). A tal proposito, già in passato Naitoh et al. dimostravano che in modelli murini di ipertensione arteriosa con scompenso cardiaco l'aggiunta in terapia dell'antagonista V1a/V2 Conivaptan (1 mg/kg/die) migliorava alcuni degli effetti benefici esercitati dall'ACE-i Captopril (50 mg/kg/die) quali riduzione della massa ventricolare destra e sinistra, della massa polmonare e della pressione arteriosa (52) mentre l'antagonismo selettivo V2, sempre in associazione con l'ACE-inibizione, preveniva l'insorgenza dell'ipertensione in giovani ratti spontaneamente ipertesi (SHR) (53).

Più evidente appare ad oggi il beneficio degli acquaretici nel trattamento degli stati di iponatremia correlati per esempio a sindrome nefrosica, ascite cirrogena o sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Un recentissimo studio randomizzato placebo-controllato ha messo in evidenza l'efficacia e la sicurezza della somministrazione orale del Conivaptan in pazienti con iponatremia euvolemica o ipervolemica. A dispetto di comuni effetti collaterali osservati quali cefalea, ipotensione posturale e nausea, il 71% dei pazienti trattati con una dose di 40 mg/die di Conivaptan e l'82% di quelli trattati con una dose di 80 mg/die otteneva un miglioramento dei livelli di sodio sierico, confermando l'efficacia e la maneggevolezza della molecola (54).

Da quanto visto fino adesso si può affermare che la

finalità principale dell'utilizzo terapeutico degli acquareatici è correlata strettamente al più conosciuto meccanismo d'azione, cioè l'inibizione del riassorbimento idrico vasopressina-mediato. Ma l'interesse verso queste molecole può essere col tempo destinato a concentrarsi su altri effetti parallelamente osservati con la possibilità di nuovi, futuri ed inattesi risvolti terapeutici. Se l'azione contrastante, ed in alcuni casi addirittura involutiva esercitata dagli acquareatici nei confronti della malattia policistica del rene rappresenta ad oggi una bella speranza che si deve ancora confrontare con appropriati studi *in vivo* sull'uomo, più razionale ed immediata appare invece la sperimentazione in altre circostanze. Tra queste non si può non menzionare la malattia di Ménière. È stato visto come un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi idrica dell'orecchio interno è svolto proprio dal sistema vasopressina-AQP2. Un'attivazione in eccesso di tale sistema contribuisce alla patogenesi dell'idrope endolinfatica che sta alla base della malattia di Ménière e sono stati già osservati risultati positivi dopo somministrazione del OPC-31260 in un modello animale di tale patologia (55).

Ottime prospettive esistono anche nel trattamento dell'ipertensione oculare che è alla base della patogenesi del glaucoma. In un *rabbit-model* di tale condizione veniva comparato l'effetto di riduzione della pressione endoculare dopo instillazione locale di timololo (0.5%) e clonidina (0.25%), due farmaci di riferimento, con dosi variabili di SR121463, un potente agente acquareatico. In assenza di effetti controlaterali e sistemici e di tachifilassi dopo 10 giorni, l'efficacia dell'antagonista vasopressinico nel contrastare l'ipertensione oculare era del tutto sovrapponibile a quella dei farmaci di controllo ed anche con la somministrazione endovenosa si otteneva un risultato analogo (56).

In conclusione quindi è stata stabilita l'utilità degli acquareatici in ben definiti contesti clinico-patologici ed il loro vantaggio rispetto alle terapie tradizionali con una relativa sicurezza. La comunità scientifica resta in attesa dei primi riscontri clinici su fette più ampie di popolazione ma c'è da scommettere che il progresso delle conoscenze sui coinvolgimenti fisiopatologici della vasopressina e dei suoi recettori V2 aprirà ulteriori interessanti applicazioni per questa categoria di farmaci.

TEST DI VERIFICA

7) Eventuali future applicazioni terapeutiche degli acquareatici NON comprendono:

- a. L'ipertensione arteriosa
- b. Il glaucoma
- c. La malattia di Ménière
- d. Diabete insipido
- e. Le glomerulopatie proteinuriche.

8) I più comuni effetti collaterali osservati dopo trattamento con Conivaptan sono stati:

- a. Cefalea, ipotensione e nausea
- b. Vomito incoercibile e diarrea
- c. Sonnolenza ed astenia
- d. Ipertensione ed extrasistolia
- e. Nessuno dei precedenti.

9) L'acronimo di uno dei più grossi studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del Tolvaptan sull'uomo è:

- a. K2
- b. RANTES
- c. OPC41061
- d. SR121463
- e. Nessuno dei precedenti

RIASSUNTO

Gli acquareatici sono per definizione farmaci in grado di indurre un aumento del volume urinario associato a diminuzione dell'osmolarità ed aumento dell'acqua libera urinaria. L'incremento della diuresi non è inoltre accompagnato da un'aumentata perdita di elettroliti, a differenza di quanto causato dai diuretici cosiddetti "tradizionali" che posseggono al contrario un effetto definito "saluretico". Appartengono alla famiglia degli antagonisti dei recettori della vasopressina, in particolare i V2, che a livello renale regolano il riassorbimento idrico facoltativo tramite la sintesi e l'espressione dell'aquaporina-2. Per le loro proprietà si prestano elettivamente al trattamento di stati iponatremici con ritenzione idrica, e diversi studi ne hanno già evidenziato l'efficacia e la maggiore maneggevolezza rispetto alle terapie tradizionali nel trattamento di condizioni patologiche quali ascite cirrogena, SIADH e soprattutto scompenso cardiaco. È probabile tuttavia che il futuro riservi nuove ed inattese applicazioni terapeutiche per questa categoria di farmaci. L'ipertensione arteriosa, la malattia policistica del rene, la patologia glomerulare, il glaucoma e la sindrome di Ménière ne sono alcuni esempi.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang DY, Pfaff I, Serradeil-Le Gal C, Vallon V. Acute renal response to the non-peptide vasopressin V2-receptor antagonist SR 121463B in anesthetized rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000; 362: 201-7.
2. Martin PY, Abraham WT, Lieming X, et al. Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2165-70.
3. Knepper MA, Nielsen S, Chou CL, Di Giovanni SR. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin Nephrol* 1994; 14: 302-21.
4. Sasaki S, Kuwahara M, Yamashita Y, Marumo F. Structure and function of AQP2. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 21-2.
5. Buemi M, Corica F, Di Pasquale G, et al. Water immersion increases urinary excretion of aquaporin-2 in healthy humans. *Nephron* 2000; 85: 20-6.
6. Buemi M, Di Pasquale G, Ruello A, et al. Effect of a prostacyclin analogue, iloprost, on urinary aquaporin-2 excretion in humans. *Nephron* 2002; 91: 197-202.
7. Bouley R, Pastor-Soler N, Cohen O, McLaughlin M, Breton S, Brown D. Stimulation of AQP2 membrane insertion in renal epithelial cells *in vitro* and *in vivo* by the cGMP phosphodiesterase inhibitor sildenafil citrate (Viagra). *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 1103-12.
8. Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M. Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors. *Prog Brain Res* 2002; 139: 179-96.
9. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Valette G, et al. Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1 α , V2 and V1b receptor ligands. *Prog Brain Res* 2002; 139: 197-210.
10. Kinter LB, Dytko G, Ashton D, McDonald J, Huffman W, Stassen F. Discovery and therapeutic utility of vasopressin antagonists in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 7): S36-43.
11. Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, et al. Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1996; 98: 2729-38.
12. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 860-7.
13. Shimizu K. Aquaretic effects of the nonpeptide V2 antagonist OPC-31260 in hydropenic humans. *Kidney Int* 1995; 48: 220-6.
14. 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: 2690-6.
15. 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: 1963-71.
16. Wang Z, Sekar K, Orlandi C, Bramer SL. Tolvaptan has no effect on steady state amiodarone concentrations (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: A44.
17. Shoaf S, Kumara S, Mallikaarjun S, Orlandi C, Bramer S. Lack of effect of tolvaptan on pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of warfarin (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: A45.
18. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1-8.
19. 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: 1615-21.
20. Wada K, Fujimori A, Matsukawa U, et al. Intravenous administration of conivaptan hydrochloride improves cardiac hemodynamics in rats with myocardial infarction-induced congestive heart failure. *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 145-51.
21. Takeuchi M, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Effects of long-term oral treatment with selective vasopressin V2 receptor antagonist (OPC-31260) on adriamycin-induced heart failure in rats. *Int J Cardiol* 2006; 108: 231-6.
22. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
23. Goldsmith SR. Vasopressin antagonists in CHF: ready for clinical trials? *Cardiovasc Res* 2002; 54: 13-5.
24. Kitiyakara C, Wilcox CS. Vasopressin V2-receptor antagonists: panaceas for hyponatremia? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 461-7.
25. Ishikawa S, Saito T, Kasono K. Pathological role of aquaporin-2 in impaired water excretion and hyponatremia. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 293-6.
26. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY. Vasopressin release, water channels, and vasopressin antagonism in cardiac failure, cirrhosis, and pregnancy. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 407-11.
27. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, et al. Tolvaptan Investigators. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1064-7.
28. Miyazaki T, Yamamura Y, Onogawa T, et al. Therapeutic effects of tolvaptan, a potent, selective nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist, in rats with acute and chronic severe hyponatremia. *Endocrinology* 2005; 146: 3037-43.
29. Fernandez-Varo G, Ros J, Cejudo-Martin P, et al. Effect of the V1 α /V2-AVP receptor antagonist, Conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2003; 38: 755-61.
30. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al. Acute aquaresis by the nonpeptide 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: 1054-7.
31. Soupart A, Gross P, Legros JJ, et al. Successful Long-Term Treatment of Hyponatremia in Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion with Satavaptan (SR121463B), an Orally Active Nonpeptide Vasopressin V2-Receptor Antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1154-60.
32. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 964-73.
33. Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, et al. cAMP stimulates the *in vitro* proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 2000; 57: 1460-71.
34. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-6.
35. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363-4.
36. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 846-51.
37. White MG, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 1975; 292: 390-2.
38. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I.

- Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298: 173-7.
39. Danovitch GM, Le Roith D, Glick S. Renal function during treatment of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with demeclocycline. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 852-7.
 40. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 1980; 243: 2513-5.
 41. Kazama I, Arata T, Michimata M, et al. Lithium effectively complements vasopressin V2 receptor antagonist in the treatment of hyponatraemia of SIADH rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006.
 42. 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: F273-8.
 43. Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. Effects of the V(2)-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 288-94.
 44. Weinberger MH. Diuretics and their side effects. Dilemma in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 16-20.
 45. Roald AB, Tenstad O, Aukland K. The effect of AVP-V2 receptor stimulation on local GFR in the rat kidney. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 351-9.
 46. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1481-7.
 47. Sanders PW. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 54-60.
 48. Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 497-506.
 49. Bardoux P, Bruneval P, Heudes D, Bouby N, Bankir L. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1755-63.
 50. Gheorghide M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11: 260-9.
 51. Fernandes S, Bruneval P, Hagege A, Heudes D, Ghostine S, Bouby N. Chronic V2 vasopressin receptor stimulation increases basal blood pressure and exacerbates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Endocrinology* 2002; 143: 2759-66.
 52. Naitoh M, Risvanis J, Balding LC, Johnston CI, Burrell LM. Neurohormonal antagonism in heart failure; beneficial effects of vasopressin V(1a) and V(2) receptor blockade and ACE-inhibition. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 51-7.
 53. Naitoh M, Burrell LM, Risvanis J, et al. Modulation of genetic hypertension by short-term AVP V1A or V2 receptor antagonism in young SHR. *Am J Physiol* 1997; 272: F229-34.
 54. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and Safety of Oral Conivaptan: A V_{1A}/V₂ Vasopressin-Receptor Antagonist, Assessed in a Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients With Euvolemic or Hypervolemic Hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2145-52.
 55. Takeda T, Sawada S, Takeda S, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res* 2003; 182: 9-18.
 56. Lacheretz F, Barbier A, Serradeil-Le Gal C, Elena PP, Maffrand JP, Le Fur G. Effect of SR121463, a selective non-peptide vasopressin V2 receptor antagonist, in a rabbit model of ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000; 16: 203-16.