

Eski Hastalıklar İçin Yeni Fırsatlar: Akuaretikler (Vazopresin Reseptör Antagonistleri)

New Options for Old Diseases: Aquaretics (Vasopressin Receptor Antagonists)

ÖZ

Vazopresinin (ADH) V1a, V1b ve V2 olarak çok sayıda reseptörleri vardır. V2 reseptörleri antidiüretik yanıtta sorumlu iken V1a ve V1b reseptörleride sırasıyla vazokonstrüksiyona neden olur ve adrenokortikotropin salınımını sağlar.

Vazopresin oral reseptör antagonistlerinin bazıları – tolvaptan, satavaptan ve lixivaptan- V2 reseptörleri için seçiciyken intravenöz ajan conivaptan da hem V2 hemde V1a reseptörlerini bloke eder.

Vazopresin reseptör antagonistleri sodyum ve potasyum atılımını etkilemeden seçici su diürezisi yapar. Uyumsuz ADH sendromundaki hiponatremiyi yalnız serbest su kaybı ile düzeltir. Kalp yetmezliğinde vasküler düz kas hücrelerinde bulunan V1a reseptör uyarısı ile artan vazopresin düzeyleri sistemik vasküler rezistansı artırır ve V2 reseptörleri renal su tutulmasına neden olarak hiponatremiye neden olur.

Conivaptan halen kullanım onayı almış tek vazopresin reseptör antagonistidir (akuaretik) . Kalp yetmezliği olan hastalarda conivaptan serum sodyum konsantrasyonunu V1a reseptörlerini bloke ederek artırır, ve muhtemelen sistemik hemodinamiyi düzelterek ard yükü azaltır.

V2 reseptör antagonistleri uyumsuz ADH sendromunda, kalp yetmezliğinde, karaciğer yetmezliği asitinin tedavisinde kritik rol oynayabilir ve polikistik böbrek hastalığının erken aşamalarında kistogeneze engel olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Vazopresin, Vazopresin reseptör antagonistleri, Akuaretikler, Böbrek hastalıkları, Karaciğer yetmezliği, Kalp yetmezliği

ABSTRACT

There are multiple receptors for vasopressin (ADH) named the V1a, V1b, and V2 receptors. The V2 receptors primarily mediate the antidiuretic response, while V1a and V1b receptors principally cause vasoconstriction and mediate adrenocorticotropin release, respectively.

Some oral formulations of vasopressin receptor antagonists - tolvaptan, satavaptan, and lixivaptan — are selective for the V2 receptor, while an intravenous agent, conivaptan, blocks both the V2 and V1a receptors and is approved for the management of patients with euvolemic hyponatremia (mostly due to SIADH) and hypervolemic hyponatremia.

The vasopressin receptor antagonists produce a selective water diuresis without affecting sodium and potassium excretion. The ensuing loss of free water will tend to correct the hyponatremia in patients with SIADH. Elevated levels of vasopressin may contribute to the increase in systemic vascular resistance in heart failure via stimulation of the V1a receptor, which is found on vascular smooth muscle cells, and also promote renal water retention via the V2 receptor, leading to the development of hyponatremia.

At present, conivaptan is the only vasopressin receptor antagonist approved for use. In patients with heart failure, conivaptan both raises the serum sodium concentration and, via blockade of the V1a receptors, diminishes afterload, possibly improving systemic hemodynamics.

V2 receptor antagonists (aquaretics) have a critical role in the management of the hyponatremia of SIADH, heart failure, ascites of hepatic failure and they may also diminish the cystogenesis in the early stages of polycystic kidney disease.

KEY WORDS: Vasopressin, Vasopressin receptor antagonists, Aquaretics, Kidney disease, Hepatic failure, Heart failure

Gülçin KANTARCI

Gökçe DEMİRAN

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 02.05.2010

Kabul Tarihi : 03.08.2010

Yazışma Adresi:

Gülçin KANTARCI

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

Tel : 0 216 651 25 94

Faks : 0 216 578 49 69

Gsm : 0 532 643 20 21

E-posta : drgulcin@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Vücut ağırlığımızın yaklaşık %60'ını su oluşturmaktadır. Bizler için hayati önem arz eden suyun homeostazında görevli çeşitli osmoregülatuar sistemler ve organlar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi böbreklerdir. Böbrekler bu görevini distal nefron, renal medülla ve toplayıcı tübülleri sayesinde gerçekleştirir. Toplayıcı tübüllerde bulunan akuaporinler su emiliminin major komponentidir.

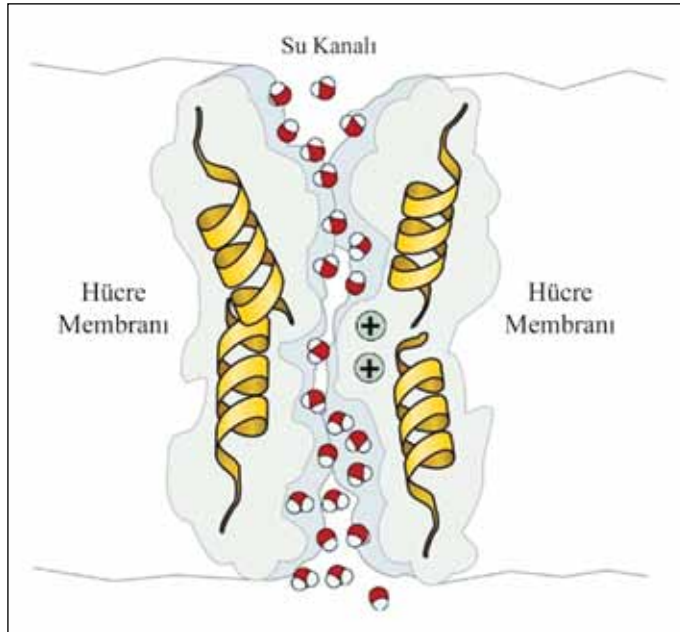
Akuaporinler 1,2,3,4,6 ve 7 olmak üzere 6 tip olarak tanımlanmış olup, toplayıcı tübüllerde vazopressin/CAMP bağımlı olarak çalışan akuaporin 2 (AQP2) kanallarıdır. Toplayıcı tübüllerin apikal ve bazolateral membranlarında bulunurlar. Arginin vazopressinin bazolateral membranlarda bulunan V2 reseptörlerine tutunması ile adenilat siklaz/ CAMP ve protein kinaz sistemlerinin aktifleşmesi ile akuaporinler apikal membran yüzeyine çıkarak fonksiyonel olarak su kanalları görevini yerine getirirler.

Bu mekanizma göz önünde bulundurularak ve bahsedeceğimiz diğer başka etkilerinden de faydalanmak suretiyle akuaretikler dediğimiz arginin vazopressin reseptör antagonistleri üretilmiştir (1).

VAZOPRESİN RESEPTÖRİ ve AKUARETİKLER

Akuaretikler, öneminin henüz tam olarak anlaşılmadığı fakat gelecekte yıldızının çok parlak olacağını bildiğimiz bir ilaç grubudur. Akuaretiklerin hiponatremiden polikistik böbrek hastalığına kadar pek çok hastalıkta olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür.

Conivaptan halen kullanım onayı almış tek vazopressin reseptör antagonistidir (akuaretik) (1). Akuaretiklerin etkilerini



Şekil 1: Akuaporin molekülleri.

daha iyi anlayabilmek için öncelikle arginin vazopressinin sistemler üzerine etkilerini ve bu etkileri meydana getirdikleri mekanizmaları bilmemiz gerekmektedir.

Arginin vazopressin, diğer bir ifadeyle Anti-Diüretik Hormon (ADH) hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventricüler çekirdekte üretilip, supraoptik hipofizyal kanal yoluyla arka hipofize gelerek burada depolanır. Osmotik ve non-osmotik uyarılara cevaben ekzositoz yoluyla salınır.

ADH salınımını sağlayan osmotik uyarı; serum osmolalitesinde meydana gelen değişimlerdir ve hipotalamus tarafından algılanır. Non-osmotik uyarılardan biri olan kan basıncındaki düşüş karotid arter ve aortik ark tarafından algılanırken, bir diğer uyarı olan plazma volümündeki %8'i geçen düşüş sol atrium ve pulmoner ven baroreseptörleri tarafından algılanır. ADH salınımı plazma tonisitesindeki artışa karşı daha hassastır ve bununla birlikte salınım için gerekli olan uyarı eşiği yaşlılık ve hamilelikle beraber düşerken, bireyler arasında genetik farklılıklar da taşımaktadır.

ADH etkilerini G-protein bağımlı membran reseptörleri olan 3 ana reseptör üzerinden gerçekleştirir. V1a, V1b ve V2 olmak üzere sınıflandırılan bu reseptörlerin lokalizasyonlarında ve sinyal ileti sistemlerinde farklılıklar bulunmaktadır (2).

V 1a reseptörleri; vasküler düz kas hücrelerinde, kardio myositlerde, trombositlerde, hepatositlerde, adrenal bezlerde, beyinde, böbrekte ve myometriumda bulunmaktadır. Bu reseptör üzerinden etki phosphatidilinositol ve 1,2-di-asilgliserol aktivasyonu ile sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucunda;

- Vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler rezistansta artış olur. Bu reseptörlerin blokajı '**Raynaud sendromu**' tedavisinde önemlidir. Sistemik vasküler rezistansta artışın yanı sıra kan basıncında artış oluşmaz çünkü V2 reseptörleri üzerinden uyarılan baroreseptör refleksler devreye girer.
- Kardiyomyositler üzerinde hipertrofik etkiye sahiptir. Düşük dozlarda negatif inotrop etkiye sahipken, yüksek dozlarda pozitif inotrop etkiye sahiptir,
- Hepatositlerde glikojenoliz ve üre sentezini artırır,
- Trombositlerde agregan etki oluşturur,
- Myometriumda kontraksiyona neden olur,
- Böbreklerden prostaglandin sentezi azalır, renal kan akımı düşer, glomerular mezangial hücrelerde kontraksiyon oluşur,
- Adrenal bezlerden aldosteron ve kortizol sentezi artar.

V 1b reseptörleri; ön hipofiz kortikotrop hücrelerinde, adrenal medullada, pankreas Langerhans hücrelerinde, beyinde ve böbrek toplayıcı kanallarının medulla kısmında bulunur.

- Hipofizden ACTH salınımını,
- Pankreastan insülin ve glukagon salınımını sağlarken,
- Beyinde strese karşı adaptasyon sağlar. Depresif bozuklukların tedavisi yönünden önemlidir (2).

V 2 reseptörleri (V2-R); ana olarak böbrek toplayıcı tübüllerinin bazolateral membranlarında bulunurken, yanı sıra tip2 pnömositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.

- Toplayıcı tübüllerde guanin nükleotid bağlayıcı proteinin adenilat siklazı uyarması sonucu intraselüler CAMP sentezi artar. CAMP, protein kinaz aktivasyonu yaparak toplayıcı tübüllerde akuaporin-2 kanalları sentezini ve bu kanalların apikal membrana çıkışını sağlayarak, serbest su emilimini gerçekleştirir,
- Vasküler endotelden VWF ve F8 salınımını uyarır,
- Pnömositlerden ise sodyum emilimini uyarır (2).

Akuaretiklerin Farmakodinamik Özellikleri

Akuaretik ilaçların öncelikle peptid formları çıkarılmış olup antagonist aktivitenin yanı sıra agonist aktiviteye de neden olması zayıf oral biyoyararlanımları ve kısa yarı ömürleri nedeniyle kullanımları kısıtlı olarak kalmıştır. Bu nedenle daha sonra non-peptid olan çeşitleri geliştirilmiş olup hepsi oral olarak aktiftir.

Bu ilaçların aynı anda hem V1a hem de V2 reseptörleri blokajı yapanlarının yanı sıra, selektif olarak V2 reseptör blokajı yapanları da mevcuttur (3).

AKUARETİKLERİN KLİNİKTE KULLANIM ALANLARI

1) Hiponatremide Kullanımları

Hiponatremi ciddi nörolojik komplikasyonlar doğuran ve özellikle hospitalize edilen hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir elektrolit dengesi bozukluğudur ve serum sodyum düzeyinin 130 mEq/l den düşük olması durumudur. Hastanede yatan hastalarda en sık görülen sıvı ve elektrolit bozukluğudur.

Hiponatremi semptomları serbest sıvının vasküler alandan interstisyel alana geçmesi sonu gelişen serebral ödeme bağlı

olan bulantı, kusma, irritabilite ve letarjidir. Genellikle serum sodyumu 120 mEq/l'den daha yüksek ise hafif semptomatik veya asemptomatik olur. Ancak daha düşük değerlerde nöbetler, koma hatta ölüm olabilir.

Tedavi hiponatreminin ciddiyetine göre 3 grupta değerlendirilir:

- 1) Akut hiponatremi
- 2) Kronik semptomatik hiponatremi
- 3) Kronik asemptomatik hiponatremi

Nörolojik semptomların belirgin olduğu ciddi hiponatremi acil ve agresif tedavi gerektirir, asemptomatik hiponatremide ise yavaş etki eden tedaviler uygulanmalıdır.

Hiponatremiyi normovolemik,hipovolemik ve hipervolemik olmak üzere sınıflandırabiliriz. Akuaretik ilaçların tedavi alanına giren hipervolemik ya da normovolemik hiponatremidir. Hiponatremideki kilit etiyolojik faktör, osmotik basınçtan bağımsız olarak salınan ADH' tır. V2-R antagonistleri doğrudan non-osmotik olarak ADH'u inhibe ederek artmış sıvı retansiyonunu engelleyerek hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde etkili olurlar.

Kronik hiponatremi olgularının %60'ını normovolemik tipte olanlar oluşturmaktadır. Hipovolemik hiponatremi ise akuaretik ilaç kullanımının kontrendike olduğu durumlar arasındadır.

Normovolemik hiponatremi etiyolojisinde yer alan uygunsuz ADH sendromu (SIADH), hipervolemik hiponatremi nedenlerinden olan hepatik siroz ve konjestif kalp yetmezliği bu ilaçların kullanım alanına dahil olmaktadır (4).

A) Uygunsuz ADH Sendromu (SIADH)

Uygunsuz ADH sendromu normovolemik ya da hipervolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Bu sendromda ana neden kanser hücrelerince üretilen ya da beyin hasarına bağlı olarak ADH salınımını düzenleyen mekanizmalardaki bozukluktur. Fazla ADH salınımına bağlı volüm artışı natriüretik mekanizmalarca düzeltilmeye çalışılır. Dolayısıyla hipervolemi nedeniyle gelişmiş olan hiponatremi böylelikle daha derinleşir. Hücrelerdeki

Tablo I: Reseptör etkilerine göre akuaretikler.

V1a	V1b	V2	V1a/v2
Relcovaptan	SSR-149415	Lixivaptan	Conivaptan
Opc-21268		Mozavaptan	RWJ-676070
		Tolvaptan	
		Satavaptan	
		RWJ-351647	

osmotik basıncın ekstraselüler sıvıdan yüksek olması nedeniyle hücrelere su girişinde artış oluşur. Hücreler kendilerini korumak için solüt yüklerini kaybetme yoluna giderler. Bunun sonucunda sodyumun yanısıra potasyum kaybı da söz konusu olur.

Semptomların ortaya çıkışı ve ciddiyeti sodyum düzeyindeki ani düşümlere ve total sodyum düzeyine bağlıdır. Sodyum seviyesinin saatte 0,5 mmol'den daha fazla düşüşü ciddi semptomların oluşmasına neden olur. Klinikte ana olarak nörolojik semptomlar görülür. Seviyenin 120 mmol/l 'nin altına düşmesiyle letarji, anoreksi, kusma, bulantı, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, kramplar ve irritabilite gibi semptomlar ortaya çıkar. 110 mmol/L'nin altına inmesi ise reflekslerde azalma, ekstansör plantar yanıt, konfüzyon, koma ve ölüme neden olabilmektedir.

SIADH'da tedavi öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Daha sonra hiponatremi tedavisi yapılır. Hiponatremi tedavisinde ilk basamak su kısıtlamasıdır. Su kısıtlamasına rağmen düzelmeyen hiponatremide solüt infüzyonu yapılabilir fakat saatte 0,5 mmol/L'nin üstüne çıkan sodyum düzeltmelerinde osmotik demyelinizasyon sendromu denen santral pontin myelinolizi gelişebilme tehlikesi bulunmaktadır. Bu nedenle, sodyum düzeyleri kontrollü düzeltilmeli ve sıkı izlenmelidir.

Su kısıtlaması ve solüt infüzyonuna yanıt vermeyen hiponatremide akuaretik ilaçlar devreye girer. Sodyum konsantrasyonunda istenilen artışı sağlayarak hastanede yatış süresini kısaltırlar (4).

B) Siroza Bağlı Hiponatremi

Siroz gelişmiş hastalarda dolaşıma salınan vazodilatatör maddeler, özellikle nitrik oksit ve prostaglandinler sayesinde ana olarak splanknik arteriollerde vazodilatasyon gelişimi sonucu ortalama arteriyel basınç (MAP) ve renal perfüzyonda düşüş ortaya çıkar. Bunun sonucunda perfüzyon basıncını yerine koymak amaçlı sempatik sinir sistemi, Renin-Angiotensin sistemi aktive olurken yanı sıra ADH salınımı da artar. Bu mekanizmaların ortak etkileri sonucu su ve tuz tutulumu ortaya çıkar. Sodyum tutulumu bu hastalarda gelişmiş olan assit miktarının artmasına sebep olur. Assit miktarının şiddetiyle orantılı olarak ADH salınımı da artar. Sonucunda aşırı ADH salınımına bağlı olarak dilüsyonel hiponatremi gelişir. Dilüsyonel hiponatremi assit gelişmiş siroz hastalarında kötü prognoz göstergesidir. Bu hastalarda hiponatremi yavaş geliştiği için sodyum seviyesi 120 mEq/L'nin altına inmediği müddetçe belirgin semptomlar oluşmazken bu aşamadan sonra nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Bu aşamadan sonra yapılacak olan sodyum infüzyonu nörolojik bulguları artıracaktır.

Tedavide ilk basamak diyetle su ve tuz kısıtlamasına gitmektir. Diüretik kullanımı minimize edilmelidir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda selektif V2 antagonistleri etkili bir tedavi yolu yaratacaklardır (5,6).

C) Konjestif Kalp Yetmezliğine Bağlı Hiponatremi

Konjestif kalp yetmezliğinde sol ventrikül disfonksiyonu sonucu sistemik dolaşım yetersizliği oluşur. Sistemik dolaşımı yeniden sağlamak amaçlı sempatik sinir sistemi, renin-angiotensin sistemi ve ADH salınımı olmak üzere çeşitli nörohormonal mekanizmalar aktive olur. Bu mekanizmaların aktivasyonu sonucu kalbe binen ön-yük ve ard-yük artmış olur. Bununla beraber konjestif kalp yetmezliği kompanse fazdan dekompanse faza ilerler. Ayrıca ADH V1a reseptörü üzerinden vazokonstriksiyon, myokardial hipertrofi ve remodelling'e neden olur. Artmış ADH düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir (4,7,8).

Akuaretik ilaçlar V1a reseptör antagonizması üzerinden vasküler düz kaslarda vazodilatasyon, sistemik vasküler dirençte azalma ve buna bağlı olarak kardiyak outputta artış sağlarlar. Koroner arterlerde vazokonstriksiyon ve protein sentezi inhibisyonu ile miyokardial remodelling önlenmiş olur (8).

Konjestif kalp yetmezliğinde hastane mortalitesi göreceli olarak düşük olduğu halde taburcu olduktan sonra mortalite %10-30 civarındadır. Konjesyon dilüsyonel hiponatremi ile seyrederek ve gelişen hiponatremi mortalite ve morbidite riskini artırır (7). Konjesyonun tedavisinde yüksek doz diüretik tedavisinin yüksek mortalite ile seyrettiğini biliyoruz (8).

Dekompanse konjestif kalp yetmezliği hastalarında yapılmış iki büyük plasebo kontrollü klinik çalışmada Tolvaptan'ın dispneyi düzelttiği, periferik ödemi ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (7,9).

2) Polikistik Böbrek Hastalığında Kullanımları

Polikistik böbrek hastalığı böbrekte sıvı dolu kistlerin oluşuma neden olan, zamanla bu kistlerin büyüyerek nefronlarda hasara, renal parenkim atrofisine ve fibrozisine neden olan genetik geçişli bir hastalıktır.

Patofizyolojisine bakacak olursak, Polycystin-1 ve Polycystin-2 gen mutasyonları ya da kayıpları sonucu plazma membranında kalsiyum girişinin düzenlenmesinde bozukluk ortaya çıkmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girişi cAMP düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda intraselüler cAMP düzeylerinin kist gelişiminde önemli rol oynadığı görülmüş olup, nedeni cAMP'nin B-raf aktivasyonu ve sonucunda kist epitelinde proliferasyon gelişime neden olmasıdır (10).

Akuaretikler hem otozomal dominant hem de resesif geçişli PKH üzerinde etkilidirler. Tolvaptanın resesif geçişli PKH üzerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir. V2 reseptör antagonistleri renal cAMP düzeylerinde düşüşe neden olmakta ve bunun sonucunda böbrek boyutlarında, kist volümünde ve oluşumunda, fibrozis gelişiminin önlenmesinde fayda sağlamaktadır. V2 reseptör antagonistleri PKH tedavisinde önemli basamaklar atlamayı sağlayacaktır. Ancak bu reseptörlerin temel olarak top-

layıcı kanallar üzerinde bulunması, proksimal tübülde gelişmiş olan kistler üzerindeki ilacın etkililiği hakkında şüpheler vardır. Yapılacak çalışmalar sonucunda akuaretik ilaçların polikistik böbrek hastalığındaki yeri daha iyi görülecektir.

3) Akuaretiklerin Diğer Kullanım Alanları

V1a reseptör antagonizması ile;

- Dismenore,
- Reynaud sendromu,
- Serebral vazospazm ve inme.

V1b reseptör antagonizması ile;

- ACTH sekrete eden tümörler,
- Anksiyete ve depresyon.

V2 reseptör antagonizması ile;

- Glokom,
- Hipertansiyon,
- Meniere hastalığı.

YAN ETKİLER VE KONTRENDİKASYONLAR

Akuaretiklerin yan etkileri arasında lokal inflamasyon, infüzyon yerinde ağrı, flebit oluşumu, baş ağrısı, hipokalemi, susuzluk hissi, kusma, pollaküri, periferik ödem, diare, ortostatik hipotansiyon, çok yüksek dozlarda kadında infertiliteye neden olabilmektedir.

Kontrendikasyonları:

- İlaç bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık,
- Hipovolemik hiponatremi,
- Sitokrom p450 inhibisyonu yapan ilaçlarla beraber kullanımı.

Sodyum düzeylerinin günlük 12 mEq/L'den fazla düzeltilmemesine dikkat edilmelidir. Sodyum değerleri sıkı izlenmelidir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar vazopresin reseptör antagonistlerinin uygunsuz ADH Sendromu, dekompanse konjestif kalp yetmezliği, siroza bağlı hiponatremi, polikistik böbrek hastalığı gibi pek çok hastalığın tedavisinde önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak henüz bu ilaçların kullanım alanlarının herkes tarafından yeterince bilinmemesi ve ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalar kısa süreli olması nedeniyle akuaretiklerin kullanımları yaygınlaşmamıştır. Oral formlarının kullanıma girmesi ve dirençli kalp yetmezliklerinde mortalite ve morbidite üzerine olan olumlu etkilerini gösteren çalışmalarında sonuçlanması nedeniyle daha yaygın kullanım alanları bulacağını düşünüyoruz. Gelecekte daha uzun soluklu

çalışmalar ve akuaretikler hakkında yapılacak olan yayınlar ile bu ilaçların pek çok hastalıkta alternatif ya da ana tedavi yöntemleri oluşturacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, Miyata K: New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: Research and development of conivaptan hydrochloride (YM087), a drug for the treatment of hyponatremia. J Pharmacol Sci 2009; 109(1): 53-59
2. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M: Vasopressin receptor antagonists: Potential indications and clinical results. Curr Opin Pharmacol 2007; 7(2): 124-129
3. Filippatos G, Parissis JT: Vasopressin antagonists for the treatment of acute decompensated heart failure: When, for whom, for how long, and on what standard therapy? Card Fail 2008; 14(8): 648-650
4. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35(11): 1495-1499
5. Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P: Hyponatremia in cirrhosis: Clinical features and management. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30(10): 1144-1151
6. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D; HypoCAT Study Investigators: Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: A randomized trial. Hepatology. 2008; 48(1): 204-213
7. Gheorghiadu M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes: Acute heart failure syndromes: Current state and frame work for future research: Circulation 2005; 112: 3958-3968
8. Gheorghiadu M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J, Orlandi C, for the 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: 1963-1971
9. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST Out Come Trial: JAMA 2007; 297: 1391-1431
10. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE: Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19(1): 102-108