

Vasopressinantagonisme – nytt behandlingsprinsipp ved hjertesvikt

Sammendrag

Bakgrunn. Kronisk hjertesvikt er en hyppig årsak til sykehusinnleggelse og død, til tross for at moderne behandlingsprinsipper har gitt bedre prognose. Hemming av antidiuretisk hormon (vasopressin) er et nytt behandlingsprinsipp som er til klinisk utprøving. Vi gir her en oversikt over bruk av vasopressinantagonister ved kronisk hjertesvikt.

Materiale og metode. Relevante artikler er identifisert ved ikke-systematiske søk i Google og PubMed. Grunnlaget ble komplettert via gjennomgang av identifiserte artiklers referanselister.

Resultater og fortolkning. Kronisk hjertesvikt er kjennetegnet av aktivering av nevrohormonelle systemer. Hemming av disse er forbundet med økt overlevelse og færre sykehusinnleggelser. Symptomatisk behandling av væskeretensjon med tradisjonelle diuretika bedrer trolig ikke prognosen ved hjertesvikt og kan føre til hyponatremi og andre elektrolyttforstyrrelser. Aktivisering av vasopressinsystemet kan medvirke til forstyrrelser i natriumbalanse og vannbalanse. Teoretiske betraktninger støtter hypotesen om at hemming av vasopressineffekter kan være gunstig ved hjertesvikt. Resultater fra dyreforsøk og de første humane studier som er publisert er lovende. I motsetning til tradisjonelle diuretika øker vasopressinantagonister utskillingen av fritt vann, uten å føre til tap av elektrolytter og redusert nyrefunksjon eller uheldige hemodynamiske konsekvenser. Pågående fase 3-studier vil avklare om dette behandlingsprinsippet vil gi hjertesvikt-pasientene bedre funksjon og lysere leveutsikter.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Ole Geir Solberg*

ole.geir.solberg@rikshospitalet.no
Hjerteseksjonen
Medisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Torbjørn Omland

Universitetet i Oslo
Fakultetsdivisjon Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

* Nåværende adresse:
Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet
0027 Oslo

Til tross for betydelige behandlingsmessige fremskritt de siste 25 år er kronisk hjertesvikt fremdeles en hyppig forekommende årsak til sykehusinnleggelse og død i vestlige land. Prevalensen av kronisk hjertesvikt i Europa er anslått til 0,4–2 %. Insidensen øker sterkt med økende alder (1–3). Paradoksalt nok synes også den aldersjusterte hjertesvikt dødeligheten å være økende. Hjertesvikt innebærer økt risiko for rehospitalisering og død de første seks måneder etter utskrivning fra sykehus. Kronisk hjertesvikt kjennetegnes av aktivisering av nevrohormonelle systemer, som det sympatiske nervesystem, renin-angiotensin-aldosteronsystemet og vasopressin. Behandling med medikamenter som hemmer nevrohormonelle systemer ved hjelp av betaadrenerge blokkere, angiotensinkonverterende enzyminhibitorer, angiotensin II-reseptorblokkere og aldosteronantagonister er forbundet med økt overlevelse og færre sykehusinnleggelser (4).

Mange pasienter med hjertesvikt og symptomer på progredierende væskeretensjon i form av lungestuvning og ødemer blir behandlet med sløyfediuretika, selv om livsforlengende effekt aldri er dokumentert. Slik behandling er forbundet med potensielt uheldige konsekvenser, som tap av elektrolytter, økt nevrohormonell aktivisering, blodtrykksreduksjon og redusert nyrefunksjon. Derimot har det vist seg at vasopressinantagonistbehandling ikke har disse uheldige virkningene.

I denne artikkelen drøfter vi det vitenskapelige rasjonale for bruk av vasopressinantagonister ved kronisk hjertesvikt.

Materiale og metode

Ikke-systematiske søk i Google og PubMed etter artikler på engelsk og på de skandina-

viske språk er gjennomført. Søkord som «hjertesvikt», «nevroendokrin antagonisme», «vasopressin» og «vasopressinantagonisme» og navn på aktuelle medikamenter er brukt hver for seg og i ulike kombinasjoner. Vi valgte ut originalartikler og oversiktsartikler som vi anså som relevante. Referanselistene i disse artiklene er gjennomgått for å komplettere grunnlaget.

Vasopressin – fysiologi og farmakologi

Vasopressin, eller antidiuretisk hormon, er et peptidhormon som produseres av de magnocellulære nevronene i de supraoptiske og paraventriculære kjerner i hypothalamus. Hormonet transporteres i aksoner til hypofysens baklapp og lagres der før secernerings. Hovedoppgaven er å regulere kroppens vanninnhold og systemiske blodtrykk ved å regulere utskillingen av fritt vann i nyrene (5). Både osmotiske og ikke-osmotiske stimuli modulerer frigjøringen av vasopressin.

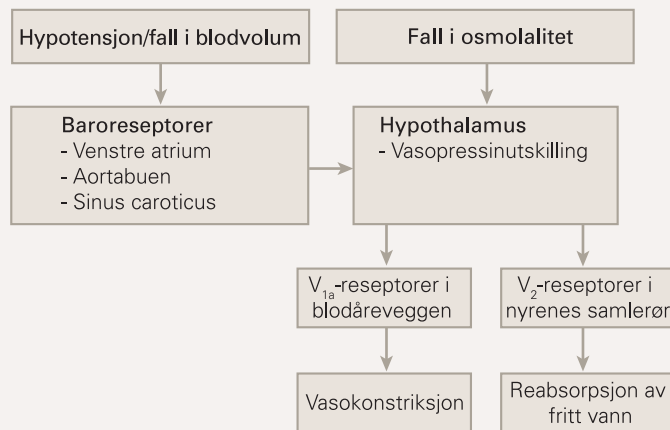
Spesialiserte celler i hypothalamus, de såkalte osmoreseptorene, er ekstremt følsomme for små endringer i serum-osmolalitet. Nullpunktet for osmoreseptorene varierer individuelt imellom, men ligger i gjennomsnitt på ca. 280 mosmol/l eller en serumnatriumkonsentrasjon på ca. 135 mmol/l. Ved lavere verdier faller vasopressinutskillingen, og maksimalt nivå for fritt vann-diuresen oppnås raskt. 2–4 % økning i serum-osmolalitet over nullpunktet er nok til å gi maksimal antidiuretisk effekt. Både genetiske og adaptive mekanismer har betydning for osmoreseptorenes innstillingspunkt, som



Hovedbudskap

- Kronisk hjertesvikt er fortsatt en alvorlig sykdom med mange sykehusinnleggelser og høy dødelighet
- Behandling av væskeretensjon med tradisjonelle diuretika bedrer ikke prognosen
- Hemming av vasopressinsystemet er et nytt behandlingsprinsipp i klinisk medisin
- Kliniske studier og teoretiske overveielser gir håp om at hemming av vasopressinsystemet skal kunne redusere symptomer og gi bedre prognose for hjertesviktspasienter

Figur 1



Osmoreseptorer i hypothalamus reagerer på fall i serum-osmolalitet med økt produksjon av vasopressin. Baroreseptorer i venstre atrium, sinus caroticus og aortabuen stimuleres ved fall i blodvolum og utløser en nerve-refleks med påfølgende økt sekresjon av vasopressin. Modifisert fra Sanghi og medarbeidere (6) med tillatelse fra utgiver

bl.a. påvirkes av visse medikamenter og av svangerskap.

Baroreseptorer i hjerte, aortabue og sinus caroticus utøver en jevnt hemmende effekt på vasopressinutskillingen. Nerveimpulser går via n. vagus og n. glossopharyngeus til hjernestammen og derfra videre til de vasopressinutskillende områdene i hypothalamus. Fall i blodvolum og blodtrykk fører til at hemmingen reduseres og vasopressinproduksjonen økes. Mens stimulering av hypothalamiske osmoreseptorer, økte konsentrasjoner av angiotensin II, akutt hypoglykemi, smerte, glukokortikoidmangel, morfin, to-

bakksrøyking og kvalme øker frigjøringen av vasopressin, vil baroreseptorstimulering, alkohol og natriuretiske peptider (atrialt natriuretisk peptid (ANP) og hjernenatriuretisk peptid (BNP)) hemme vasopressinsekresjonen (fig 1) (6).

Nivået av flere proinflammatoriske cytokiner (f.eks. interleukin-1 β , tumornekrosefaktor- α og interleukin-6) er økt ved kronisk hjertesvikt, uten at det er en ledsagende økning i antiinflammatoriske mediatorer. Immunaktivering anses i dag ikke kun som et ledsagefenomen, man mener at det er av patogenetisk betydning for utviklingen av kro-

nisk hjertesvikt (7). Vasopressin interagerer med immunsystemet og kan selv virke proinflammatorisk. Samtidig er det holdpunkter for å tro at proinflammatoriske cytokiner kan stimulere vasopressinsekresjonen i de magnocellulære cellene (8).

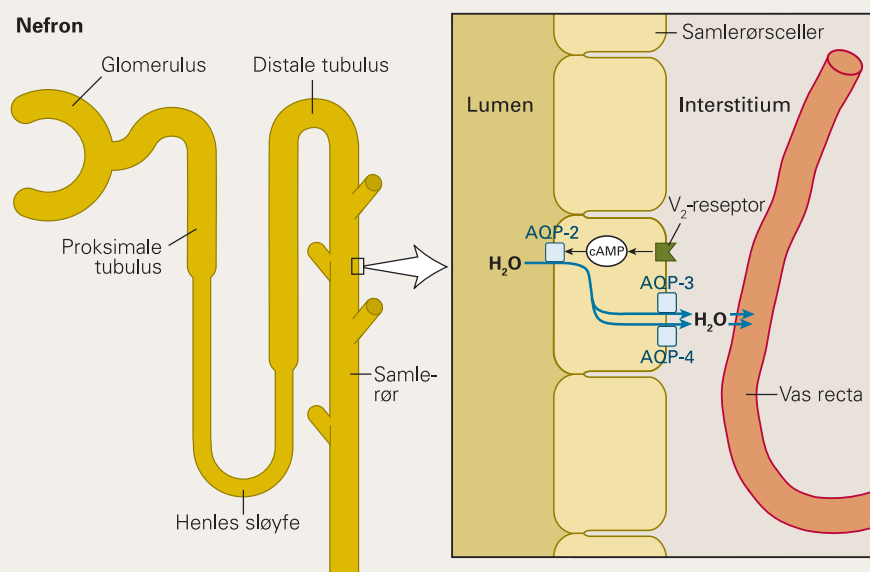
Vasopressinreseptorer

Vasopressinreseptorene kan inndeles i subtypene V_{1a}, V_{1b} og V₂ (tab 1) (9). Stimulering av V₁-reseptorene fører til aktivisering av fosfolipase C i plasmamembranen i de aktuelle vev via G-protein subtype G α_q (tilsvarende mekanisme ses ved stimulering av angiotensin II-reseptorer og α_1 -adrenerge reseptorer). I tillegg stimuleres transkripsjonsfaktorer (c-fos og c-jun) og dermed celledelingsst. V_{1a}-reseptorer finnes i blodårenes glatte muskelceller, i kardiomyocytter, blodplater, lymfocytter, monocytter og leverceller og i binyrebarken. Avhengig av reseptorens lokalisering fører stimulering til vasokonstriksjon, plateaktivering, frigjøring av koagulasjonsfaktorer eller glykogenolyse. V_{1b}-reseptorene er påvist i hypofysens forløp. Stimulering fører til frigjøring av ACTH og endorfiner. V₂-reseptorene er lokalisert i nyrenes distale tubuli og medullære samlerør (fig 2). Via stimulatoriske G-proteiner (G α_s) øker adenylsyklaseaktiviteten og dermed cAMP og proteinkinase A. Denne fosforyleringskaskaden induserer translokalisering av akvaporin-2 (AQP-2)-vannkanalen til den apikale cellemembranen. Cellene blir da permeable for vann. Intracellulært vann diffunderer så ut på basalsiden gjennom AQP-3- og AQP-4-kanaler fordi interstitiet er hyperosmolært. Absorbert vann transporteres tilbake til sirkulasjonen via nyrenes vasa recta. AQP-2 er den hastighetsbegrensende faktoren for vanntransporten over disse cellene. I fravær av vasopressinstimulering er disse cellene nærmest impermeable for vann (10–13). Urinproduksjonen kan nå opp i 0,2 ml/kg/min med en urin-osmolalitet så lav som 50 mosmol/l. Maksimal vasopressinstimulering kan gi en urinproduksjon ned mot 0,35 ml/min og en urin-osmolalitet på opptil 1 200 mosmol/l. I dyreforsøk har man påvist at økte urinnivåer av AQP-2 korrelerer med vasopressinnivået (14).

Vasopressin ved hjertesvikt

Systolisk hjertesvikt kjennetegnes av fall i hjertets minuttvolum. Dette utløser et komplekst samspill av nevrohormonelle kompensasjonsmekanismer. Blant annet viser det seg at serumnivået av vasopressin er forhøyet både ved klinisk og subklinisk hjertesvikt (15, 16). De eksakte mekanismer som leder til konsentrasjonsøkning er ukjent, men flere forhold kan være medvirkende. Vasopressinsyntese stimuleres både av sympatikusaktivering og angiotensin II og bidrar til potensering av disse stoffenes hemodynamiske og renale effekter (17). Væskeretensjon fører til fallende serum-osmolalitet,

Figur 2



Vasopressin bindes til V₂-reseptorer i nyrenes samlerør. Via intracellulære mekanismer plasseres vannkanaler (akvaporiner – AQP) på celleveggen ut mot lumen. Vann diffunderer så på grunn av osmotisk gradient gjennom disse, inn i cellene og gjennom basale vannkanaler ut i interstitiet, absorberes av blodårer og transporteres tilbake til sirkulasjonen. Tette koblinger (tight junctions) mellom samlerørscellene hindrer ukontrollert diffusjon av vann

men serumnivået av vasopressin faller ikke som forventet, det forblir forhøyet selv etter korreksjon for osmolalitet. Muligens kan dette skyldes at baroreseptorer stimuleres på grunn av manglende arteriell fylling og via de tidligere nevnte refleksmekanismer fører til paradoks økt vasopressinutskilling. Vasopressin bidrar dermed til at nyrenes evne til å skille ut fritt vann ved hjertesvikt er redusert (15, 16). Økt blodvolum ved hjertesvikt vil føre til økt strekk av myokard og stimulering av ANP- og BNP-sekresjon. De natriuretiske peptider vil, i tillegg til å inducere vasodilatasjon, hemme og motvirke vasopressineffekten ved å øke ekskresjonen av natrium og vann i nyrene, uten å klare dette fullt ut. Årsaken er ikke sikkert klarlagt, men muligens kan kronisk stimulering av strekkreseptorene i hjertet føre til desensitivering og dermed inadekvat hemming av vasopressin. Endret balanse i forholdet mellom baroreseptor- og osmoreseptorstimulering kan også tenkes å bidra (17), ev. også en hjertesviktutløst reduksjon i glomerulær filtrasjonshastighet. Proinflammatoriske cytokiner vil, som tidligere nevnt, også kunne stimulere til et forhøyet nivå av vasopressin.

Studier tyder på at vasopressinets uheldige patofysiologiske virkninger ved hjertesvikt hovedsakelig medieres via V_2 -reseptormediert væskeretensjon og mindre via påvirkning av systemisk hemodynamikk (18, 19). Et kronisk forhøyet vasopressinnivå vil bidra til renal vasokonstriksjon, ødemutvikling og hyponatremi. Økt sirkulerende vasopressinnivå er forbundet med forverret prognose hos pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon etter hjerteinfarkt (20). Det er også holddepunkter for å anta at vasopressin bidrar til remodellering av myokard ved hjertesvikt (21). I denne sammenheng er det også relevant at hyponatremi er assosiert med dårlig prognose ved kronisk hjertesvikt (22).

Vasopressinantagonister

Bakgrunnen for at det er utviklet vasopressinantagonister til klinisk bruk ved hjertesvikt bygger både på erkjennelsen av at vasopressinsystemet er aktivert ved svikt og de teoretisk sett uheldige patofysiologiske virkninger av vasopressin. Intravenøs administrasjon av vasopressin til pasienter med kronisk hjertesvikt fører til økt hjertefrekvens og økt middelarteriestrykk, redusert slagvolum og minuttvolum, økt total perifer motstand og økt lungekapillartrykk, sannsynligvis på grunn av V_{1a} -effekter (23). Til nå er det ikke lyktes å utvikle effektive V_{1a} -antagonister til human bruk. Lovende medikamenter fra dyreforsøk har vist seg å virke som partielle agonister hos mennesker (24).

Den første oralt tilgjengelige V_1 -antagonisten ble introdusert i 1991 (25). Senere er det blitt introdusert flere substanser med ulik affinitet for de ulike vasopressinreseptorene.

Vaptaner er en nyutviklet medikamentgruppe med vasopressinreseptorblokkerende egenskaper. Flere kjemiske substanser er

Tabell 1 Lokalisering og virkning av vasopressinreseptorer. Modifisert fra Lee og medarbeidere (9) med tillatelse fra utgiver

Reseptortype	Lokalisering	Virkning
V_{1a}	Glatt muskulatur i årevegg Leukocytt Blodplater Binyrebark	Vasokonstriksjon Frigjøring av koagulasjonsfaktorer Plateaggregasjon Glykogenolyse
V_{1b}	Hypofysens forlapp	Frigjøring av ACTH og endorfin
V_2	Distale tubuli og samlerør i nyre	Reabsorpsjon av fritt vann

lovende og er under utprøving i humane studier. Egenskaper og status for tre av disse vaptanene beskrives nærmere.

Conivaptan

Dette er en kombinert V_{1a}/V_2 -antagonist med ti ganger så høy affinitet for V_{1a} som V_2 -reseptoren. Medikamentet kan gis både intravenøst og peroralt. I en randomisert, dobbeltblind studie med 142 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse III og IV der conivaptan ble satt som enkeltdose intravenøst, ble det vist signifikant fall i innkilt lungekapillartrykk og høyre atrie-trykk. Diuresen økte proporsjonalt med injisert dose (henholdsvis 10 mg, 20 mg og 40 mg), uten tegn til hyponatremi eller svekket nyrefunksjon. Kardial indeks, systemisk og pulmonal karmotstand, blodtrykk og hjertefrekvens ble ikke påvirket (26). Ytterligere studier med tanke på effekt ved akutt stuvningssvikt er ventet. Conivaptaneffekter undersøkes også i den pågående ADVANCE-studien. Hypotesen er at blokkering av V_{1a} vil ha gunstige hemodynamiske effekter og gi bedret arbeidskapasitet (27).

Lixivaptan

Selektive V_2 -reseptorantagonister er under utprøving ved både akutt og kronisk hjertesvikt. Utskillingen av fritt vann øker, uten at det er vesentlig natriumtap (28).

Lixivaptan har en affinitet på 100:1 for V_2 -reseptorer sammenliknet med V_{1a} og virker derfor hovedsakelig på celler distalt i nefronet. Medikamentet kan gis peroralt og er prøvd i en studie med 60 pasienter med hyponatremi forårsaket av levercirrhose med ascites (29) samt i en studie med 44 pasienter med hyponatremi av ulike årsaker (seks av dem med hjertesvikt) (30). I begge studiene påviste man signifikant økt utskilling av fritt vann og stigning i serumkonsentrasjonen av natrium. Effekten av lixivaptan hos en ren hjertesviktpopulasjon i NYHA-funksjonsklasse II og III ble publisert i 2006 (31). Denne dobbeltblinde, randomiserte studien inkluderte 42 pasienter med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon < 35 % og en serum-natriumkonsentrasjon på 120–140 mmol/l. Pasientene fikk ulike enkeltdoser av medikamentet. Urinproduksjonen økte og urinosmolaliteten falt, med betydelig økt

utskilling av fritt vann de første to timer etter inntak. Serum-osmolaliteten og serumkonsentrasjonen av natrium økte ved høyere doser, uten signifikant påvirkning av andre elektrolytter, nyrefunksjon, reninaktivitet, aldosteron, ANP, endotelin-1 og noradrenalin. Ytterligere studier er nødvendig for å kunne fastslå medikamentets plass i humanmedisinen.

Tolvaptan

Medikamentet har en affinitet på 29:1 for V_2 -reseptorer sammenliknet med V_{1a} . I en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 254 pasienter ble tolvaptan gitt poliklinisk i ulike doser i 25 dager. Ødemer i underekstremitetene ble evaluert ved hjelp av et skåringssystem. Ødemskåren var lavere i medikamentgruppen enn i placebogruppen. Pasienter med hyponatremi fikk normalisert serum-natrium. Det var ingen signifikant påvirkning av blodtrykk, hjertefrekvens, serum-kalium eller nyrefunksjon (32). I en fase 2-studie med 319 pasienter med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon < 40 % og vedvarende tegn til stuvningssvikt trass i adekvat behandling ble effekten av tolvaptanbehandling i inntil 60 dager undersøkt. Hos dem som fikk aktivt medikament, var det signifikant vekttap og økt diurese, uten tegn til forverring av andre variabler (puls, blodtrykk, nyrefunksjon, s-kalium), sammenliknet med placebogruppen. Tolvaptan syntes å gi redusert dyspné, men effekt på dødelighet, progrediering av hjertesvikt eller hospitaliseringshyppighet ble ikke påvist. En posthocanalyse viste imidlertid redusert 60-dagersmortalitet med tolvaptanbehandling hos pasienter med nyresvikt eller uttalt stuvningssvikt ved randomiseringstidspunktet (33). Denne observasjonen dannet utgangspunktet for fase 3-studien EVEREST. Den er utført med tanke på å teste hypotesen at tolvaptanbehandling kan føre til høyere overlevelse hos dem som er innlagt på grunn av kronisk hjertesvikt. Endepunkter i studien er totalmortalitet, kardiovaskulær dødelighet, hospitalisering, serum-natrium og ødem. Studien er såkalt endepunktdrevet og vil bli fortsette inntil 1 065 av pasientene er døde (34).

Foreløpige resultater fra METEOR-studien ble presentert i abstraktform høsten 2005 (Udelson JE, foredrag ved the 9th Annual Scientific Meeting of the Heart Fail-

ure Society of America, September 2005, Boca Raton, FL). Ett års behandling med tolvaptan hadde ingen effekt på remodeleringen av venstre ventrikel. Bivirkningshyppigheten i behandlingsgruppen var ikke signifikant forskjellig fra den i placebogruppen. Det var redusert dødelighet i behandlingsgruppen – den var 5 % i tolvaptangruppen, mot 9,2 % i placebogruppen ($p = 0,03$).

Først når disse pågående studiene er fullført, kan vi vite om vasopressinantagonisme vil føre til bedret prognose for pasienter med alvorlig hjertesvikt.

Konklusjon

Hjertesvikt er karakterisert ved kompleks nevrohormonell aktivering, og til tross for betydelige fremskritt i behandlingen de siste 20 år er det fortsatt en alvorlig sykdom med dyster prognose. Symptomatisk behandling av væskeretensjon med ulike vann drivende medikamenter gir ikke bedring av prognosen ved hjertesvikt. Slik behandling er forbundet med utvikling av og forverring av hyponatremi, noe som er prognostisk ugunstig. Aktivering av vasopressinsystemet er sterkt medvirkende til forstyrrelsen i natriumbalansen og vannbalansen ved hjertesvikt. Vasopressinantagonister har teoretisk sett mange fordeler sammenliknet med tradisjonelle diuretika. Av gruppen av vasopressinantagonister er det med vaptanene man har kommet lengst i klinisk utprøving. Data fra dyreforsøk og de relativt små humane studier som til nå er publisert er lovende, men ennå gjenstår det å vise om dette behandlingsprinsippet vil bedre funksjon og prognose hos hjertesviktpasientene. En rekke engelskspråklige oversiktsartikler foreligger. For utdypende lesning kan det blant annet vises til en nylig publisert artikkel av L. de Luca og medarbeidere (35).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har deltatt i klinisk utprøving av en vasopressinantagonist og har fått reisetilskudd til «investigators meetings».

Litteratur

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208–25.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441–6.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJS et al. Incidence and etiology of heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 421–8.
- Cleland JGF, Gemmel I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229–41.
- Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 1–17.
- Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 538–43.
- Gullestad L, Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. *Am J Cardiol* 2005; 95: 17C–23C.
- Chikanza IC, Grossman AS. Hypothalamic-pituitary-mediated immuno-modulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 131–6.
- Lee CR, Watkins ML, Patterson JH et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9–18.
- Abel A, Wittau N, Wieland T et al. Cell cycle-dependent coupling of the vasopressin V1a receptor to different G proteins. *J Biol Chem* 2000; 275: 32543–51.
- Thibonnier M, Auzan C, Madhun Z et al. Molecular cloning, sequencing and functional expression of a cDNA encoding the human V1a vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 3304–10.
- Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647–63.
- Burrell LM, Phillips PA, Stephenson JM et al. Vasopressin and a nonpeptide antidiuretic hormone receptor antagonist (OPC-31260). *Blood Press* 1994; 3: 137–41.
- Xu DL, Martin PY, Ohara M et al. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997; 99: 1500–5.
- Francis GS, Goldsmith SR, Levine BT et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370–7.
- 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.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–85.
- Naitoh M, Suzuki H, Murakami M et al. Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994; 267: H2245–54.
- Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 787–91.
- Rouleau JL, Packer M, Moya L et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583–91.
- Nakamura Y, Haneda T, Osaki J et al. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V1A receptor. *Eur J Pharmacol* 2000; 391: 39–48.
- Chin MH, Goldman L. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1996 Sep 9; 156: 1814–20.
- Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW jr. et al. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 779–83.
- Burrell LM, Phillips PA, Rolls KA et al. Vascular responses to vasopressin antagonists in man and rat. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 389–95.
- Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T et al. OPC-21268, an orally effective, non peptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 1991; 252: 572–4.
- Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1a and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417–23.
- Russell SD, Selaru P, Pyne DA et al. Rationale for use of an exercise end point and design for the ADVANCE (A Dose evaluation of a Vasopressin Antagonist in CHF patients undergoing Exercise) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 179–86.
- Ohnishi A, Orita Y, Takagi N et al. Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide V2 antagonist in men. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 546–51. Erratum: *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1573.
- Gerbes AL, Gulberg V, Gines P et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 933–9.
- Wong F, Blei AT, Blendis LM et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 182–91.
- Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K et al. 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.
- Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2690–6.
- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor C et al. Effects of tolvaptan vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 2004; 291: 1963–71.
- Gheorghiade M, Gattis WA, Barbagelata A et al. Rationale and study design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of tolvaptan on the acute and chronic outcomes of patients hospitalized with worsening congestive heart failure. *Am Heart J* 2003; 145: S51–S54.
- De Luca L, Orlandi C, Udelson JE et al. Overview of vasopressin receptor antagonists in heart failure resulting in hospitalization. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24L–33L.

Manuskriptet ble mottatt 27.4. 2006 og godkjent 10.11. 2006. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.