

Применение антагонистов вазопрессина при сердечной недостаточности

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Вазопрессин, также называемый антидиуретическим гормоном (АДГ), привлекает внимание как потенциально важный нейрогормональный медиатор синдрома сердечной недостаточности (СН) и гипонатриемических состояний [1], поскольку ему принадлежит важная роль в регуляции водного баланса, осмоляльности плазмы организма и артериального давления (АД).

Основным физиологическим стимулом, регулирующим секрецию АДГ, является повышение осмоляльности внеклеточной жидкости [2]. Уровень секреции АДГ также резко возрастает при выраженной артериальной гипотонии или гиповолемии [3]. Вазопрессин секретируется при обнаружении чувствительными осморцепторами гипоталамуса даже незначительного изменения осмоляльности внеклеточной жидкости [4]. Осмотический порог для секреции вазопрессина соответствует среднему значению осмолярности внеклеточной жидкости 280 мосм/кг. При снижении осмолярности ниже порогового уровня секреция АДГ тормозится, что приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение осмолярности плазмы, даже при значительном потреблении жидкости. Повышение осмолярности плазмы сопровождается прямо пропорциональным увеличением уровня АДГ в плазме крови. Так, возрастание осмоляльности плазмы на 2% приводит к увеличению концентрации АДГ в 2-3 раза. Таким образом, даже небольшой подъем осмоляльности плазмы вызывает увеличение секреции антидиуретического гормона и, соответственно, увеличение реабсорбции воды, что проявляется нарастанием осмоляльности мочи. При осмолярности плазмы выше 290 мосм/кг возникает резкое чувство жажды [5].

На секрецию АДГ оказывает влияние изменение объема циркулирующей крови и уровня АД [3]. Снижение этих параметров независимо от их

причины (кровотечение, дефицит натрия, прием диуретиков или гипотензивных средств, СН, цирроз печени с асцитом, надпочечниковая недостаточность) увеличивает уровень АДГ в крови. Изменения объема циркулирующей крови и уровня АД воспринимаются соответственно волюморцепторами и барорецепторами. Их чувствительность намного ниже, чем у осморцепторов. В связи с этим лишь значительное снижение объема циркулирующей крови (как правило, такое, которое приводит и к снижению уровня АД) вызывает увеличение секреции АДГ. Так, для стимуляции вазопрессина требуется снижение уровня АД, определяемого барорецепторами дуги аорты и каротидного синуса, составляющее более 10% [4]. Продемонстрировано, что уменьшение объема циркулирующей крови или снижение АД на 20-30% вызывает увеличение уровня АДГ в 20-30 раз, что превышает уровень, необходимый для максимальной реабсорбции воды.

Секрецию АДГ стимулирует ряд факторов, среди которых стресс, боль, тошнота, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, гипертермия, наркотические анальгетики, никотин и др. Также секрецию АДГ регулируют различные медиаторы – дофамин, серотонин, вещество Р, простагландины, норадреналин, ацетилхолин, ГАМК, глицин, гистамин, ангиотензин II, электролиты плазмы [6].

Выделяют два типа рецепторов вазопрессина – V_1 и V_2 (табл. 1). Вазопрессин через рецепторы 1 подтипа (V_{1a}) повышает периферическое сосудистое сопротивление, а через рецепторы 2 подтипа (V_2) способствует задержке жидкости в организме и гипонатриемии [7-10].

Установлено, что концентрация АДГ в плазме крови увеличивается при СН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [7, 11-14]. Анализ регистра SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [15] показал, что в базальных условиях перед рандомизацией у

Таблица 1. Рецепторы вазопрессина, локализация и эффекты

Рецептор	Локализация	Эффект
V_{1a}	Гладкомышечные клетки сосудов	Вазоконстрикция
	Кардиомиоциты	Позитивная инотропия/митогенное действие
	Тромбоциты	Стимуляция агрегации тромбоцитов
	Гепатоциты	Гликогенолиз
V_{1b} (V_3)	Передняя доля гипофиза	Высвобождение аденокортикотропного гормона
V_2	Базолатеральная мембрана, собирательные трубочки почек	Появление аквапорина-2 водных каналов в апикальной мембране/реабсорбция свободной воды
		Индукция синтеза аквапорина-2
	Эндотелий сосудов	Стимуляция секреции фактора фон Виллебранда и фактора VIII
	Гладкая мускулатура сосудов	Вазодилатация

больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ содержание вазопрессина в плазме крови повышается по сравнению с пациентами группы контроля, достигая более высоких значений при легкой и умеренной СН. Rouleau и соавт. [16] установили прогностическое значение уровней вазопрессина в популяции SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с дисфункцией ЛЖ. Уровни АДГ через месяц после инфаркта миокарда были независимо связаны с неблагоприятным долговременным сердечно-сосудистым прогнозом, включающим развитие СН, повторного инфаркта миокарда и смерть.

По данным Регистра Adhere (Acute Decompensated Heart Failure Registry), у пациентов с СН гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке крови <130 мЭкв/л) наблюдалась у 5%. Увеличение секреции вазопрессина может вызывать гипонатриемию посредством связывания с V_2 -рецепторами, что ведет к задержке свободной воды и гипонатриемии. В других исследованиях подтверждается дисрегуляция уровней вазопрессина при СН. Итак, вазопрессин, возможно, влияет на гемодинамический ответ и, по-видимому, способствует развитию и прогрессии СН (рис.). Повышение концентрации гормона чаще всего наблюдается у пациентов, получающих диуретики, что может приводить к развитию гипонатриемии.

Большинство более ранних исследований относительно содержания вазопрессина в плазме крови у пациентов с СН или дисфункцией ЛЖ проводилось до широкого применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокаторов. В то же время в одном из недавних исследований отмечено, что у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) концентрация АДГ в плазме крови была несколько ниже по сравнению с более ранними исследованиями [17].

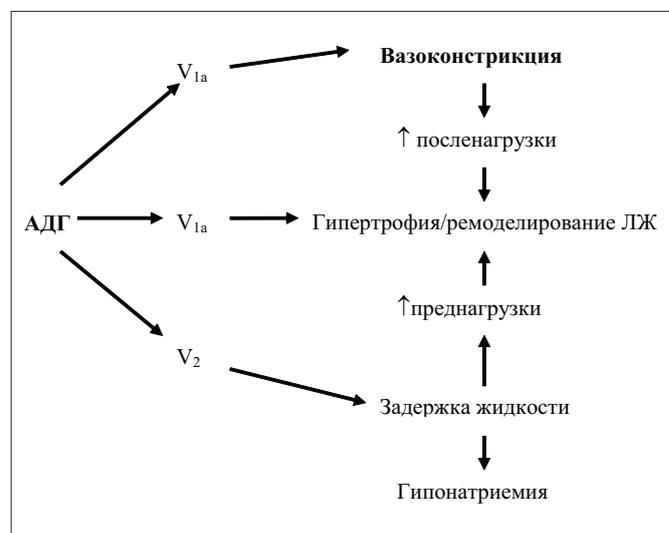


Рис. Вазопрессин может ухудшать течение СН, неблагоприятно влияя на ремоделирование ЛЖ, увеличивая клинические признаки застоя и способствуя развитию гипонатриемии

Эффекты V_{1a} -рецепторов следующие: артериальная вазоконстрикция, увеличение посленагрузки и неблагоприятное влияние на структуру и функцию ЛЖ. Также возможно прямое действие V_{1a} -рецепторов на миокард. Эффекты V_2 -рецепторов могут приводить к увеличению застоя по большому кругу кровообращения, что неблагоприятно влияет на структурно-функциональное состояние миокарда из-за увеличения преднагрузки. Кроме того, эффекты V_2 -рецепторов приводят к гипонатриемии.

Роль вазопрессина в водном балансе и гипонатриемии

Вазопрессин напрямую изменяет концентрацию натрия и водный баланс стимуляцией V_2 -рецепторов почек и увеличением экспрессии белка водных каналов аквапорина-2, включающегося в клеточные мембраны главных клеток собирательных трубочек почки, что способствует реабсорбции свободной воды и последующему снижению уровня натрия в крови. При СН увеличение концентрации АДГ в плазме крови ассоциируется с уменьшением экскреции свободной от электролитов воды [18, 19].

Так, у крыс с увеличенным конечным диастолическим давлением ЛЖ и сниженной концентрацией натрия в крови значительно возростала экспрессия мРНК аквапорина-2 по сравнению с животными с компенсированной СН [20]. В эксперименте продемонстрировано, что селективный антагонист V_2 -рецепторов вазопрессина вызывал значительный акварезис [21]. В клинических исследованиях применение антагониста V_2 -рецепторов у больных с СН приводило к дозозависимому увеличению экскреции свободной от электролитов воды и повышению концентрации натрия в плазме и плазменной осмоляльности [22, 23]. В исследовании P. Martin и соавт. [24] установлено снижение уровней белка аквапорина-2 в моче и, таким образом, подтверждено, что акварезис был связан со снижением экспрессии аквапорина-2 на уровне собирательных трубочек почки. Кроме того, как отмечено ниже, антагонизм вазопрессина на уровне V_2 -рецепторов ассоциируется с коррекцией содержания натрия в сыворотке крови у пациентов с гипонатриемией вследствие различных причин [1, 25-27].

Гемодинамические эффекты вазопрессина

Существенные нарушения гемодинамики при СН наблюдаются даже при незначительном увеличении концентрации вазопрессина в крови [28, 29]. Так, при внутривенной инфузии вазопрессина пациентам с СН отмечено значительное увеличение системного сосудистого сопротивления и давления заклинивания в легочных капиллярах, в то время как ударный и минутный объем сердца дозозависимо снижались с увеличением скорости инфузии вазопрессина [30]. Это происходило при отсутствии существенных изменений уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за исключением наиболее высоких концентраций вазопрессина. Предполагается, что АДГ способствует изменению параметров гемодинамики прямым и косвенным способами. При стимуляции барорецепторного рефлекса вазопрессин косвенно увеличивает объем циркулирующей крови посредством задержки воды через активацию V_2 -рецепторов. Увеличение венозного объема крови может впоследствии усилить преднагрузку и привести к повышению давления заклинивания в легочных капиллярах и давления наполнения ЛЖ. Стимуляция V_{1a} -рецепторов с последующей артериальной вазоконстрикцией вызывает увеличение посленагрузки и способствует изменениям гемодинамики. Существенное усиление системного сосудистого сопротивления при увеличенной концентрации вазопрессина, наблюдаемой у больных с СН, по-видимому, способствует снижению сердечного

выброса [29]. Кроме того, данные, подтверждающие участие вазопрессина в неблагоприятных изменениях гемодинамики при СН, получены в исследованиях с применением селективных антагонистов V_{1a} -рецепторов вазопрессина [31]. Продемонстрировано значительное улучшение системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса у пациентов после введения антагониста вазопрессина, но только в случае, если уровень вазопрессина в плазме крови был повышен.

Влияние вазопрессина на кардиомиоциты

Экспериментально установлено, что стимуляция рецепторов вазопрессина увеличивает синтез белка и усиливает клеточный рост, что ведет к гипертрофии кардиомиоцитов [32, 33]. Кроме того, у спонтанно гипертензивных крыс активация V_{1a} -рецепторов была существенно связана с гипертрофией миокарда ЛЖ и отложением коллагена [34]. При этом и гипертрофия ЛЖ, и отложение коллагена значительно уменьшались под действием селективного антагониста V_{1a} -рецепторов вазопрессина [32, 32]. Продемонстрировано, что антагонизм V_{1a} -рецепторов миокарда приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, вызывающего активацию митоген-активированной протеинкиназы и протеинкиназы С. Предполагается, что протеинкиназы являются важным звеном в опосредовании роста клеток гипертрофированного миокарда [32, 33, 35]. Так, ингибирование вазопрессина веществом, действующим на V_{1a} - и V_2 -рецепторы, подавляло активность митоген-активированной протеинкиназы в кардиомиоцитах крыс [32, 33, 35].

Таким образом, при СН отмечается увеличение концентрации вазопрессина в крови, которое происходит пропорционально тяжести данного синдрома. Это способствует задержке жидкости в организме и развитию гипонатриемии, что, в свою очередь, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В связи с тем, что стандартная терапия существенно не снижает образование вазопрессина, представляет интерес уменьшение эффектов АДГ посредством блокады его рецепторов.

Антагонисты V_1 -рецепторов

Получение непептидных антагонистов V_{1a} -рецепторов вазопрессина оказалось сложной задачей, поскольку вещества, эффективные у животных, проявляли частичное агонистическое действие у людей. Был синтезирован препарат релковатан (ВР 49059), однако опубликованную информацию относительно его клинического применения при артериальной гипертензии и СН нам найти не удалось.

В исследовании Steager и соавт. [36] у больных с ХСН кратковременная терапия антагонистом V_1 -рецепторов вазопрессина приводила к снижению общего сосудистого сопротивления и увеличению минутного объема сердца. В острой пробе с антагонистом V_1 -рецепторов вазопрессина изменения общего сосудистого сопротивления коррелировали с базальными значениями, подтверждая частичное проявление агонистических свойств препарата у больных с исходно низкими значениями общего периферического сосудистого сопротивления [36]. Nicod и соавт. [37] в исследовании, включавшем 10 больных с прогрессирующей СН, показали, что только у одного из них наблюдался повышенный уровень АДГ в исходных условиях. В острой пробе с антагонистом V_1 -рецепторов вазопрессина уменьшение общего сосудистого сопротивления отмечено только у этого пациента.

Антагонисты V_2 -рецепторов

Проблема частичного агонистического действия также мешала развитию антагонистов V_2 -рецепторов вазопрессина. В мае 2009 года Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США разрешен к применению в клинической практике толваптан [38]. Ряд лекарственных средств (мозаваптан, ликсиваптан, сатаваптан) проходят клинические испытания. Клиническая фармакология наиболее изученных лекарственных средств представлена в таблице 2. Продемонстрировано, что у пациентов с СН кратковременное применение этих веществ вызывает быстрое увеличение диуреза и клиренса свободной жидкости [39, 40], сохраняющееся при длительном лечении [39, 40]. Таким образом, подтверждается наличие клинически измеримых эффектов V_2 -рецепторов вазопрессина у пациентов с СН. Антагонисты V_2 -рецепторов вазопрессина могут рассматриваться как новый класс диуретиков, являющихся акваретиками, в отличие от фуросемида — салуретика. Со

временем осмотические изменения приводят к незначительной экскреции натрия, но доминирующим эффектом остается экскреция воды. При этом не отмечались изменения других электролитов и меньшая стимуляция ренина, альдостерона и катехоламинов в отличие от эффектов фуросемида при сопоставимом диурезе [41].

Наиболее изученным среди этой группы препаратов является толваптан — пероральный непептидный селективный антагонист V_2 -рецепторов, действие которого на дистальные отделы нефрона вызывает выведение свободной от электролитов мочи (акварезис). В эксперименте на животных были продемонстрированы выраженные акваретические свойства толваптана [42, 43]. В клонированных рецепторах человека его селективность к $V_2:V_{1a}$ -рецепторам составляет 29:1 [44]. В отличие от фуросемида толваптан увеличивает почечный кровоток, уменьшает почечное сосудистое сопротивление, улучшает скорость клубочковой фильтрации и не влияет на экскрецию натрия и калия [45], поэтому приближается к свойствам идеального препарата для коррекции синдрома задержки жидкости у больных с ХСН. Экспериментально подтверждены дозозависимое увеличение клиренса свободной воды, меньшая потеря натрия с мочой, чем при применении фуросемида, а также отсутствие влияния на концентрацию креатинина в сыворотке крови. У животных, получавших толваптан, отмечено дозозависимое увеличение натрия в сыворотке крови. В отличие от петлевых диуретиков толваптан не вызывал активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [46]. В исследованиях II фазы продемонстрировано, что добавление толваптана к стандартной терапии больным с СН приводило к потере веса, уменьшению отеков, а также коррекции гипонатриемии. Установлена хорошая переносимость препарата — его применение не влияло отрицательно на ЧСС, уровень АД, концентрацию электролитов в крови, функцию почек.

Таблица 2. Фармакологические свойства отдельных антагонистов вазопрессина [41a]

Параметры	Толваптан	Ликсиваптан	Сатаваптан	Кониваптан
Рецептор вазопрессина	V_2	V_2	V_2	V_{1a}/V_2
Путь введения	Прием внутрь	Прием внутрь	Прием внутрь, внутривенно	Внутривенно
Период полувыведения (ч)	6-8	7-10	14-17	3,1-7,8
Метаболизм	Печень (CYP 3A4)	Печень (CYP 3A4)	Печень (CYP 3A4 90%) (CYP 2D6 10%)	Печень (CYP 3A4)
Дозировки	15-60 мг однократно в сутки	50-100 мг 2 раза в сутки	5-25 мг однократно в сутки	20 мг в течение 30 мин, далее 20-40 мг/сут

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [47], включавшем 254 больных с ХСН I-III функционального класса по классификации NYHA (Нью-Йоркской Ассоциации Сердца) с признаками задержки жидкости, изучены эффекты перорального приема толваптана в трех дозировках (30, 45 или 60 мг однократно в сутки). Длительность исследования составила 25 дней. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН без ограничения потребления жидкости, включавшую фуросемид (20-240 мг/сут). У 28% пациентов в исходных условиях установлена гипонатриемия (натрий в сыворотке крови <136 мЭкв/л) [48]. Существенная потеря веса за первые сутки обнаружена при всех дозировках толваптана в сравнении с плацебо ($p<0,001$), сохранявшаяся на протяжении всего исследования [47]. Лечение толваптаном также приводило к существенному уменьшению отеков нижних конечностей ($p<0,05$) на фоне увеличения концентрации натрия в сыворотке крови (<4 мЭкв/л) в пределах нормальных значений. При этом уменьшение отеков ног ($p<0,0001$) наблюдалось независимо от базальной концентрации натрия в сыворотке крови. В первые сутки терапии концентрация натрия в крови значительно увеличивалась по сравнению с исходными данными при всех дозах толваптана у пациентов с нормо- и гипонатриемией в сравнении с плацебо. На 25-е сутки концентрация натрия в крови сохранялась в пределах нормы у пациентов с гипонатриемией и возвращалась к базальным значениям у пациентов с нормонатриемией. Существенных изменений концентрации калия в сыворотке крови, других биохимических показателей или уровня АД не обнаружено. Наиболее частыми побочными эффектами были усиление чувства жажды и сухость во рту [47, 48]. Исследователи заключили, что у пациентов с ХСН и перегрузкой объемом пероральная терапия толваптаном значительно снижает вес тела и уменьшает отеки благодаря увеличению диуреза при отсутствии неблагоприятных изменений электролитного состава крови. Кроме того, терапия толваптаном приводила к нормализации содержания натрия в крови у пациентов с гипонатриемией. Эти эффекты сохранялись через 25 дней терапии.

Эффекты толваптана изучены в контролируемом исследовании [49] с участием 83 больных с ХСН II и III функционального класса по NYHA и признаками задержки жидкости, находившихся на низкосолевой диете (2 г/сут). Пациентов рандомизировали на прием плацебо ($n=21$), монотерапию толваптаном в дозе 30 мг ($n=20$), монотерапию фуросемидом ($n=22$) или комбинацию толваптана и фуросемида ($n=20$) в течение 7 дней. Значительная потеря веса

отмечена на седьмые сутки в группе толваптана ($-1,37\pm 1,61$ кг) и комбинированной терапии ($-1,13\pm 1,49$ кг) по сравнению с плацебо ($p<0,01$). Интересно, что существенное снижение массы тела не наблюдалось в группе пациентов, получавших фуросемид [49]. У пациентов, получавших толваптан, также отмечено уменьшение симптомов перегрузки жидкостью, таких как отеки ног, одышка, хрипы и гепатомегалия, по сравнению с плацебо. При лечении толваптаном продемонстрировано существенное увеличение концентрации натрия в крови в пределах нормальных значений ($p<0,02$ против плацебо, $p<0,01$ против фуросемида) без существенных изменений концентрации калия в крови, других биохимических параметров и уровня АД [49]. Было сделано заключение, что у больных с ХСН и признаками задержки жидкости терапия толваптаном без петлевых диуретиков приводила к значительной потере веса и уменьшению симптомов отечного синдрома без неблагоприятного влияния на электролитный состав крови.

Продemonстрировано, что толваптан корректировал концентрацию натрия в сыворотке крови по сравнению со стандартным лечением с ограничением потребления жидкости у 28 госпитализированных больных с ХСН и гипонатриемией (концентрация натрия в крови <135 мЭкв/л) [50]. Пероральная терапия толваптаном в дозировках от 10 до 60 мг/сут ассоциировалась со значительно более быстрой и большей нормализацией концентрации натрия в крови, чем в группе с ограничением потребления жидкости после примерно восьмидневной терапии. По сравнению с базальными значениями (в среднем 129 мЭкв/л) медиана концентрации натрия в крови увеличивалась на 5,73 и 1,00 мЭкв/л в группах толваптана и с ограничением потребления жидкости соответственно ($p=0,0065$) [50].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin antagonist in Congestive Heart Failure) [51], включавшем 319 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН и фракцией выброса ЛЖ $<40\%$, изучена эффективность толваптана по сравнению с плацебо. Толваптан (в трех дозировках 30, 60 или 90 мг/сут) или плацебо назначались дополнительно к стандартной терапии (диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин, β -адреноблокаторы). Средние значения фракции выброса ЛЖ составили 24-25%. При рандомизации у 68 больных (21%) была установлена гипонатриемия (уровень натрия в крови <136 мЭкв/л). Продолжительность лечения составила 60 дней. Первичными конечными точками исследования были: вес тела, оцененный через 24 ч

после назначения препарата; частота ухудшения течения СН на протяжении 60 дней. В первые 24 ч отмечена значительная потеря веса на фоне приема толваптана (-1,8, -2,10 и -2,05 кг в группах, получавших 30, 60 и 90 мг соответственно; $p \leq 0,008$ для всех групп) по сравнению с плацебо (-0,9 кг). Снижение этого показателя отмечено и далее в течение курса госпитализации. Аналогично объем мочи в первые сутки был значительно больше во всех группах толваптана, чем в плацебо. При выписке, происходившей в среднем на четвертые сутки после рандомизации, меньшее количество пациентов, получавших толваптан, жаловались на одышку. При этом не отмечены статистически существенные различия по выраженности симптомов и признаков задержки жидкости. Толваптан практически не влиял на уровень АД или ЧСС, а также сывороточные уровни натрия, азота мочевины и креатинина. Особый интерес представляет уменьшение массы тела в группе активного лечения без снижения уровня АД. Через 60 дней не отмечены различия по частоте ухудшения течения СН между группами. Пациенты, получавшие толваптан, реже применяли фуросемид и имели меньший вес, чем в группе плацебо. У пациентов с гипонатриемией в базальных условиях концентрация натрия в крови увеличивалась и часто нормализовалась уже в первые сутки лечения толваптаном. Через 60 дней не обнаружены существенные различия по смертности, частоте повторных госпитализаций и ухудшению СН при приеме толваптана и плацебо (26,7% против 27,5%, $p=0,88$). Однако на фоне приема толваптана наблюдалась тенденция к снижению 60-дневной общей смертности: 5,4% против 8,7% в группе плацебо ($p=0,18$). У больных с гипонатриемией (<136 мЭкв/л) смертность достигала 13,2% в группах вмешательства и 18,7% в группе плацебо. Продемонстрировано, что наличие гипонатриемии является существенным прогностическим показателем смертности в течение 60 дней после госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН (отношение рисков 1,3 при 95% доверительном интервале 1,2-1,5, $p < 0,003$). При гипернатриемии (азот мочевины >29 мг/дл) смертность достигала 9,1% по сравнению с 20% в группе плацебо. При выраженном синдроме задержки жидкости смертность составила 5,5 и 17,8% соответственно. Вместе с тем у 130 пациентов лечение было остановлено преждевременно по разным причинам. Наиболее частым побочным эффектом при лечении толваптаном было выраженное чувство жажды, отмеченное у 7,7-11,9% пациентов.

В двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях SALT (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in

Hyponatremia) -1 и SALT-2 [1] изучено влияние толваптана на концентрацию натрия в сыворотке крови у больных с эводемической и гиперводемической гипонатриемией, вызванной ХСН, циррозом печени или синдромом неадекватной секреции АДГ. После рандомизации 223 пациента получали плацебо и 225 пациентов – толваптан в начальной дозе 15 мг ежедневно. Доза толваптана (или соответственно плацебо) увеличивалась до 30 мг, при необходимости до 60 мг в сутки с учетом концентрации натрия в сыворотке крови. У пациентов, получавших толваптан, наблюдалось значительное увеличение концентрации натрия в крови на четвертые ($p < 0,001$) и 30-е сутки ($p < 0,001$). Через неделю после отмены толваптана гипонатриемия возвращалась. Среди побочных эффектов применения толваптана были отмечены повышенное чувство жажды, сухость во рту и усиленный диурез. Результат анализов двух комбинированных исследований показал значительную коррекцию концентрации натрия в крови в течение 30 суток в группе толваптана. Таким образом, толваптан зарекомендовал себя как эффективный препарат, повышающий концентрацию натрия в крови у пациентов с эводемической и гиперводемической гипонатриемией.

Безопасность и эффективность длительной терапии толваптаном изучена в многоцентровом исследовании SALTWATER (The Safety and sodium Assessment of Long-term Tolvaptan With hyponatremia: A year-long, open-label Trial to gain Experience under Real-world conditions) [51a]. Данное исследование стало четырехлетним продолжением рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования эффективности толваптана при гипонатриемии (SALT-1 и SALT-2) [1]. В исследовании участвовали 111 пациентов с гипонатриемией, получавших перорально толваптан в течение в среднем 701 дня. У 52 пациентов (46,8%) была отмечена умеренная гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке крови ≥ 130 и <135 ммоль/л), а у 59 (53,2%) наблюдалась значительная гипонатриемия (<130 ммоль/л) в SALT-1 и SALT-2 в базальных условиях. Количество пациентов с нормонатриемией, гипонатриемией легкой и более выраженной степени в исследовании SALTWATER составило 17 (15,3%), 59 (53,2%), и 35 (31,5%) соответственно. Распределение пациентов по этиологии гипонатриемии было следующим: ХСН - 29,7%, цирроз печени – 18,0%, синдром неадекватной секреции АДГ – 52,3%. Средняя дозировка толваптана увеличивалась до приблизительно 30 мг/сут в течение первых 16-20 недель и не изменялась в течение всего исследования. Продемонстрировано, что толваптан успешно корректировал хроническую гипонатриемию

в большой когорте пациентов при длительной терапии. Наиболее распространенными побочными эффектами терапии толваптаном были поллакиурия, чувство жажды, усталость, сухость во рту, полидипсия и полиурия. Шесть связанных с приемом препарата побочных эффектов привели к прекращению терапии. Среди них увеличение концентрации натрия в сыворотке крови, превышавшее нормальные значения, у пяти пациентов. Гипернатриемия (>145 ммоль/л) привела к отмене лечения у одного пациента. Таким образом, длительная терапия толваптаном позволяет проводить коррекцию содержания натрия в сыворотке крови с удовлетворительным уровнем безопасности.

В международном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) [52], включавшем 4133 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, изучена краткосрочная и долгосрочная эффективность толваптана. Пациентов рандомизировали на прием толваптана в дозе 30 мг ежедневно дополнительно к стандартной терапии (включающей диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин, β -адреноблокаторы) или плацебо плюс стандартная помощь. Продолжительность исследования составила 7 дней. Программа была спланирована таким образом, что основное исследование объединило два кратковременных исследования идентичного дизайна по оценке симптомов в период госпитализации (в течение 7 дней), а в третьем были проанализированы отдаленные результаты лечения [53]. Первичными конечными точками стали общая смертность и госпитализация в связи с ХСН (учитывалось только первое событие). Основные вторичные точки – комбинация сердечно-сосудистой смертности и госпитализации; проявления клинического ухудшения ХСН (смерть, госпитализация, незапланированный визит к врачу). Дополнительные точки – динамика потери веса за первые сутки, динамика уровня натрия в крови на седьмые сутки, динамика отеков, самооценка выраженности одышки за первые сутки, сумма баллов по Канзасскому опроснику больных с кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) через неделю после выписки. Средний период наблюдения составил 9,9 месяца. Толваптан оказался достоверно лучше плацебо в отношении одышки (улучшение у 74 против 68%; $p<0,001$) и потери веса (на 1,76 кг против 0,97 кг; $p<0,001$) за первые сутки, уменьшения отеков за 7 суток ($p=0,003$) и увеличения уровня натрия у лиц с исходной гипонатриемией ($p<0,001$) [54]. Хотя сумма баллов согласно опроснику

КССQ между группами не различалась, меньшая масса тела и больший уровень натрия сохранялись в течение длительного времени после выписки. Вместе с тем не отмечены преимущества толваптана по сравнению с плацебо относительно влияния на основные конечные точки [52]. Так, при длительном наблюдении в группах вмешательства и контроля смертность составила 25,9 и 26,3% соответственно (ОР 0,98; при 95% ДИ 0,87-1,11; $p=0,68$). Верхняя граница ДИ оказалась ниже запланированной (1,25; $p<0,001$), что позволило сделать вывод о том, что толваптан не уступает плацебо по влиянию на общую смертность. Комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН между группами также не различалась: 871 (42,0%) в основной группе против 829 (40,2%) случаев в группе контроля (ОР 1,04; при 95% ДИ 0,95-1,14; $p=0,55$). Сопоставимой была и частота другой композитной вторичной точки ($p=0,52$). При выполнении вторичного анализа установлено более выраженное уменьшение дозы фуросемида к концу исследования при лечении толваптаном по сравнению с плацебо (на 55,8 мг и 42,9 мг/сут соответственно, $p=0,002$). Прием толваптана пациенты переносили хорошо, однако препарат нередко вызывал чувство жажды (7 пациентов против 0; $p=0,02$) и сухость во рту, что привело к отмене его применения (4 пациента против 0; $p=0,12$). Впрочем, частота существенных побочных явлений в группах была сопоставимой. В группе толваптана не отмечено влияние на функцию почек, ЧСС, АД и концентрацию калия в сыворотке крови.

Таким образом, длительный прием толваптана дополнительно к стандартной терапии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на заболеваемость пациентов, связанную с ХСН. Тем не менее исследователи заключили, что блокаду рецепторов вазопрессина следует признать эффективной и безопасной для ускорения выведения жидкости из организма и улучшения симптомов ХСН при кратковременном применении. Поэтому результаты исследования свидетельствуют о возможности применения толваптана у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН с признаками выраженного застоя жидкости. При этом не отмечены нарушения электролитов и функции почек (что может наблюдаться при более агрессивной терапии петлевыми диуретиками) и нормализована концентрация натрия в сыворотке крови у пациентов с гипонатриемией.

При анализе в подгруппах пациентов исследования EVEREST установлено, что в исходных условиях у 8% обнаружена существенная гипонатриемия

(концентрация натрия в крови <134 мЭкв/л). У этих пациентов лечение толваптаном приводило к повышению уровня натрия в крови на 5,5 мЭкв/л, тогда как в группе плацебо прирост составил 1,8 мЭкв/л [54]. Однако у большинства пациентов не отмечены преимущества по влиянию на смертность в подгруппе с гипонатриемией и не выявлена взаимосвязь между коррекцией гипонатриемии и лучшими результатами.

Данные опубликованных исследований [25, 51, 54, 55] продемонстрировали преимущества антагонистов вазопрессина в виде увеличения или нормализации уровней натрия в крови у пациентов с СН и гипонатриемией, более выраженного даже без ограничения потребления жидкости. В исследовании M. Gheorghiu и соавт. [56] при сравнении ограничения потребления жидкости с терапией толваптаном проведена существенная коррекция гипонатриемии в группе активного лечения. Применение антагонистов вазопрессина при гипонатриемии может стать важным подходом в этой сложной клинической ситуации.

Влияние толваптана на ремоделирование ЛЖ изучено в исследовании METEOR (Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect on Remodeling) [57], включавшем 240 больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и признаками перегрузки объемом. Лечение проводилось на фоне стандартной терапии ХСН ($>90\%$ пациентов принимали ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II наряду с β -блокаторами). Первичная конечная точка – средний индекс конечного диастолического объема ЛЖ (по данным количественной радионуклидной вентрикулографии) – не изменялась чаще чем через год лечения толваптаном в сравнении с группой плацебо. Таким образом, в исследовании METEOR длительная терапия толваптаном не влияла на ремоделирование ЛЖ и, по данным исследования EVEREST, была безопасной. Если все же какие-либо неблагоприятные эффекты и существуют, то они трудно измеримы [58].

Ликсиваптан – непептидный, высоко селективный антагонист V_2 -рецепторов вазопрессина (табл. 2). Связывающая афинность ликсиваптана к V_2 -рецепторам вазопрессина в 100 раз больше, чем к V_1 -рецепторам. В клинических исследованиях у пациентов с ХСН II и III функционального класса по NYHA при приеме ликсиваптана продемонстрировано дозозависимое увеличение диуреза и клиренса воды, свободной от электролитов, а также увеличение концентрации натрия в сыворотке крови по сравнению с плацебо [59]. С 2007 года начата III фаза клинических испытаний ликсиваптана у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по NYHA.

Сатаваптан – высоко селективный к V_2 -рецепторам вазопрессина, имеет длительный период полувыведения (табл. 2) и изучается при гипонатриемии вследствие синдрома неадекватной секреции АДГ и цирроза печени [60].

Комбинированные антагонисты V_{1a}/V_2 -рецепторов представлены эффективным комбинированным антагонистом V_{1a}/V_2 -рецепторов – **кониваптаном** (табл. 2). Кониваптан – непептидный антагонист вазопрессина с высокой афинностью как для V_{1a} -, так и V_2 -рецепторов – 10:1. Он на 98,5% связывается с белками плазмы. Кониваптан выпускается в форме для перорального и внутривенного применения [61]. При экспериментальном исследовании эффектов кониваптана на параметры мочи продемонстрировано увеличение объема мочи и концентрации натрия по сравнению с плацебо [62]. В эксперименте на животных доказано, что кониваптан ингибирует прессорный ответ и оказывает акваретический эффект посредством блокады V_{1a} - и V_2 -рецепторов соответственно [63, 64]. У крыс акваретический эффект, ассоциированный с 1 мг/кг кониваптана, был эквивалентен 100 мг/кг фуросемида [63, 64]. Внутривенное введение кониваптана собакам в дозе 0,01-0,1 мг/кг приводило к дозозависимому увеличению диуреза без увеличения экскреции электролитов с мочой [64]. Дозозависимое уменьшение прессорного эффекта экзогенного вазопрессина было продемонстрировано у собак, которым внутривенно вводился кониваптан в дозах от 0,003 до 0,1 мг/кг, причем самой высокой дозе соответствовало почти полное блокирование вазоконстрикции [64]. У собак с ХСН, индуцированной электростимуляцией сердца, при внутривенном введении кониваптана в дозе 0,1 мг/кг наблюдались значительный акваретический эффект и существенное улучшение показателей гемодинамики, включающее увеличение сердечного выброса, а также снижение конечного диастолического давления ЛЖ и общего периферического сосудистого сопротивления [65]. В культуре кардиомиоцитов новорожденных крыс продемонстрировано, что кониваптан вызывал дозозависимое ингибирование синтеза белка, стимулированного вазопрессинном, вследствие уменьшения внутриклеточного свободного Ca^{2+} и митоген-активированной активности протеинкиназы [66]. Это V_{1a} -опосредованное ингибирование предполагает способность кониваптана предупреждать и вызывать регресс гипертрофии кардиомиоцитов [66]. Таким образом, в экспериментальных исследованиях на животных доказана благоприятная роль ингибирования V_{1a} - и V_2 -рецепторов вазопрессина с помощью кониваптана.

В открытом перекрестном исследовании у шести нормотензивных здоровых добровольцев продемонстрировано семикратное увеличение выделения мочи и снижение ее осмоляльности (от 600 мосм/л до <100 мосм/л) после однократного перорального приема 60 мг и внутривенного введения кониваптана в дозе 50 мг с недельными интервалами [67]. Пик акваретического эффекта наблюдался через 2 ч после введения с продолжительностью примерно 6 ч [67]. После внутривенного введения кониваптана отмечена 50% блокада активности V_{1a} -рецепторов, тогда как при пероральном приеме – лишь незначительное и транзитное их ингибирование, по всей вероятности, связанное с 44% биодоступностью препарата при пероральном приеме [67]. Данные исследований подтверждают, что кониваптан является эффективным антагонистом V_{1a}/V_2 -рецепторов с более выраженным действием на V_2 -рецепторы у людей.

У больных с тяжелой ХСН продемонстрирован существенный акваретический и гемодинамический эффект кониваптана. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [68], включавшем 142 больных с ХСН III и IV функционального класса по NYHA, получавших ингибиторы АПФ, β -блокаторы, фуросемид и дигоксин, изучено влияние однократного внутривенного введения кониваптана в дозах 10, 20, и 40 мг. В группе кониваптана установлено существенное дозозависимое увеличение диуреза и клиренса свободной воды по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) с пиком через 2-3 ч после введения препарата. Также отмечено, что кониваптан во всех дозировках значительно снижал осмоляльность мочи в сравнении с плацебо ($p = 0,001$) без существенного изменения плазменной осмоляльности или концентрации калия в сыворотке крови. Установлена дозозависимая тенденция к увеличению средней концентрации натрия в крови при введении каждой из доз кониваптана по сравнению с плацебо (0,5 против 0,8 против 1,5 против -0,4 мЭкв/л соответственно), не достигшая достоверных различий. Кроме того, кониваптан значительно снижал давление заклинивания в легочных капиллярах и давление в правом предсердии между 3-м и 6-м часами после введения в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) без существенных изменений уровня АД, ЧСС, периферического сосудистого сопротивления и сердечного индекса. Пик эффекта кониваптана на давление заклинивания в легочных капиллярах длился около 8 ч после введения, хотя снижение от исходных значений сохранялось в течение 12 ч от начала терапии. Кониваптан значительно снижает давление заклинивания в легочных капиллярах ($p < 0,05$), не изменяя

при этом системное и легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс. Проведена оценка изменений давления заклинивания в легочных капиллярах (3-6 ч) и диуреза (0-4 ч) относительно исходного содержания в крови натрия (среднее 137,5 мЭкв/л) и вазопрессина (медиана 2,3 пг/мл), которые находились в пределах нормальных значений. Корреляционная связь между этими показателями не установлена. Полученные данные подтверждают, что кониваптан может быть применен у больных со стабильной компенсированной ХСН с нормальными концентрациями натрия и вазопрессина в крови, кроме больных с тяжелой декомпенсированной ХСН и гипонатриемией [68]. В 2005 году Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США одобрена внутривенная форма кониваптана для кратковременного лечения эволемиической или гиповолемиической гипонатриемии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADVANCE (A Dose evaluation of a Vasopressin ANtagonist in CHF patients undergoing Exercise) [68a] с участием 345 пациентов с ХСН II-IV функционального класса по NYHA изучено влияние 12-недельной терапии кониваптаном на толерантность к физической нагрузке. Препарат назначался внутрь в дозировках 20 и 40 мг дважды в сутки. В исследовании не удалось продемонстрировать существенных различий в динамике толерантности к физической нагрузке в группах кониваптана и плацебо.

Имеются данные о применении кониваптана у пациентов с ухудшением течения ХСН. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном пилотном исследовании [68б], включавшем 170 пациентов с острой декомпенсацией ХСН, изучена эффективность внутривенной инфузии кониваптана (20 мг болюс с последующим введением 40, 80 или 120 мг/сут непрерывной инфузии в течение 2 дней). Отмечено увеличение общего диуреза ($p = 0,02$) и незначительное снижение массы тела. При оценке степени тяжести одышки у пациентов улучшение не наблюдалось. Кроме того, через 30 дней отмечена положительная динамика клинических симптомов СН во всех группах наблюдения.

Влияние на функцию почек

Антагонисты рецепторов вазопрессина при кратковременной терапии не влияют на активность РААС и повышают диурез без изменения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса, подтверждая, что уменьшение объема может достигаться меньшим влиянием на функцию почек, чем у петлевых диуретиков. У больных с декомпенсированной ХСН продемонстрировано, что высокие

дозы петлевых диуретиков оказывают неблагоприятное влияние на функцию почек [69, 70]. Одним из возможных объяснений меньшей активации РААС [57, 71] при лечении антагонистами V₂-рецепторов по сравнению с петлевыми диуретиками, несмотря на снижение объема мочи, может быть меньшая потеря внеклеточной жидкости. Под действием антагонистов V₂-рецепторов выведение свободной от электролитов мочи происходит из внутриклеточной (две трети) и внеклеточной жидкости (одна треть), тогда как при лечении фуросемидом — исключительно посредством внеклеточной жидкости. Поэтому влияние на внеклеточную жидкость более существенно при применении петлевых диуретиков, что в свою очередь потенциально может оказывать большее влияние на РААС.

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у больных с легкой и умеренной ХСН по оценке влияния толваптана и фуросемида на гемодинамику и функцию почек [72] установлено, что толваптан увеличивает диурез, скорость гломерулярной фильтрации и почечный кровоток. При этом фуросемид увеличивал диурез в сопоставимой степени, но вызывал снижение скорости гломерулярной фильтрации и почечного кровотока. В исследовании EVEREST на седьмые сутки или в день выписки отмечен более высокий уровень креатинина в сыворотке крови и более низкий уровень азота мочевины в крови при лечении толваптаном в сравнении с плацебо. Это различие сохранялось через 56 недель после выписки [54].

Таким образом, неблагоприятные эффекты на почечную функцию или состояние электролитов при лечении антагонистами рецепторов вазопрессина не установлены [52, 54]. Кроме того, данная группа лекарственных средств ассоциируется с сохраненной функцией почек у пациентов с ХСН, хотя вызывает уменьшение объема и признаков застоя жидкости.

Антагонисты вазопрессина, используемые в опубликованных исследованиях, в целом хорошо переносятся пациентами. Наиболее частыми побочными эффектами при лечении антагонистами вазопрессина были чувство жажды и сухость во рту. В наибольшей базе данных исследования EVEREST [54] при длительном лечении гипокалиемия отмечена у 8% пациентов, получавших толваптан, и у 9,8% в группе плацебо, в то время как гипернатриемия выявлена у 1,7% в группе толваптана по сравнению с 0,5% в группе плацебо. Данные исследований с применением антагонистов вазопрессина показали, что концентрация натрия в крови у пациентов с нормонатриемией может увеличиваться на

3 мЭкв/л в начале лечения с последующим возвратом к исходным значениям через несколько дней [25]. Таким образом, результаты исследований, в особенности с применением антагонистов рецепторов вазопрессина 2 типа, по данным EVEREST, свидетельствуют о хорошем профиле безопасности такого вида лечения.

Несмотря на успех терапии нейрогуморальными модуляторами при СН, прогрессия данного синдрома к более тяжелым стадиям продолжается, а частота госпитализаций в связи с декомпенсацией, а также летальных исходов среди пациентов остается недопустимо высокой. Это стимулировало проведение исследований по дополнительной блокаде нейрогуморальных систем. Отчасти неожиданными оказались данные современных исследований с применением ряда антагонистов нейрогуморальных систем, в частности блокаторов эндотелиновых рецепторов, ингибиторов цитокинов, в которых продемонстрированы нейтральные и даже негативные результаты. В этом направлении представляют интерес антагонисты рецепторов вазопрессина. Селективные (толваптан, ликсиваптан — блокируют V₂-рецепторы) и неселективные (кониваптан — блокирует V_{1a}- и V₂-рецепторы) антагонисты рецепторов вазопрессина значительно увеличивают экскрецию жидкости из организма, уменьшают симптомы застоя у пациентов с ХСН. Терапия антагонистами рецепторов вазопрессина признана безопасной и эффективной в отношении снижения веса при декомпенсации ХСН и коррекции уровня натрия в сыворотке крови у пациентов с гипонатриемией. Это касается в первую очередь толваптана. По влиянию на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН разочаровывающим оказалось отсутствие значимого клинического эффекта от длительной терапии толваптаном. Вместе с тем антагонисты рецепторов вазопрессина могут быть полезным инструментом в различных клинических ситуациях, в частности при декомпенсации СН с перегрузкой объемом, а также важным терапевтическим средством при гипонатриемии вследствие СН и других причин, при которых коррекция натрия в сыворотке крови является клинической целью.

Литература

1. Schrier R.W., Gross P., Gheorghiadu M., Berl T., Verbalis J.G., Czerwiec F.S., Orlandi C., SALT I. Tolvaptan. A selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia // *N Engl J Med*. 2006; 355: 2099-2112.
2. Mitchell S.L.M., Hunter J.M. Vasopressin and its antagonists: what are their roles in acute medical care? // *British Journal of Anaesthesia*, 2007; 99(2): 154-158.
3. Robertson G.L. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis // *Am J Med*. 2006, Jul.; 119 (7 Suppl 1): S. 36-42. Review.
4. Mutlu G.M., Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* (2004) 30: 1276-91.
5. Robertson D., Jordan J., Jacob G. et al. Ageing and water homeostasis. *Novartis Found Symp*. 2002; 242: 265-75; discussion 275-8.

6. Sklar A.H., Schrier R.W. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983; 63: 1243-1280.
7. Goldsmith S.R., Francis G.S., Cowley A.W., Levine T.B. and Cohn J.N. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 1385-1390, 1983.
8. Johnston C.I. Vasopressin in circulatory control and hypertension // *J. Hypertens.* 3: 557-569, 1985.
9. Martin P.Y., and Schrier R.W. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment // *Kidney Int. Suppl.* 59: S. 57-S. 61, 1997
10. Nicod P., Waeber B., Bussien J.P., Goy J.J., Turini G., Nussberger J., Hofbauer K.G., and Brunner H.R. Acute hemodynamic effect of a vascular antagonist of vasopressin in patients with congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* 55: 1043-1047, 1985.
11. Riegger G.A.J., Liebau G., Kochsiek K. Antidiuretic hormone in congestive heart failure *Am J Med* 1982; 72: 49-52.
12. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E., 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 // *Circulation.* 1990; 82: 1724-1729.
13. Creager M.A., Faxon D.P., Cutler S.S., et al. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 758-65.
14. Yamane Y. Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart failure *Japan Circ J* 1968; 32: 745-759.
15. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E., 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 // *Circulation.* 1990; 82: 1724-1729.
16. Rouleau J.-L., Packer M., Moye L., et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 583-591.
17. Udelson J.E., Smith W.B., Hendrix G.H., et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1a} and V₂ vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure *Circulation* 2001; 104: 2417-2423.
18. Nielsen S., Chou C.L., Marples D., Christensen E.L., Kishore B.K., Knepper M.A. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 1013-1017.
19. Kalra P.R., Anker S.D., Coats A.J. Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin // *Cardiovasc Res.* 2001; 51: 495-509.
20. Xu D.L., Martin P.Y., Ohara M., St. John J., Pattison T., Meng X., Morris K., Kim J.K., Schrier R.W. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat // *J Clin Invest.* 1997; 99: 1500-1505.
21. Chan P.S., Coupet J., Park H.C. et al. VPA-985, a nonpeptide orally active and selective vasopressin V₂-receptor antagonist. In: Zingg H.H., Bourque C.W., Bichet D.G., eds. *Vasopressin and Oxytocin: Molecular, Cellular, and Clinical Advances.* New York, NY: Plenum; 1998; 449:439-443. *Advances in Experimental Medicine and Biology series.*
22. Abraham W.T., Shamshirsaz A.A., McFann K., Oren R.M., Schrier R.W. 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: 1615-1621.
23. Udelson J.E., Orlandi C., Ouyang J., Krasa H., Zimmer C.A., Frivold G., Haught W.H., Meymandi S., Wedge P., Konstam M.A., Gheorghide M. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V₂-receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: the ECLIPSE international, multicenter, randomized placebo-controlled trial // *J Card Fail.* 13: 793-794.
24. Martin P.Y., Abraham W.T., Lieming X., Olson B.R., Oren R.M., Ohara M., Schrier R.W. Selective V₂-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure // *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2165-2170.
25. Gheorghide M., Niazi I., Ouyang J., Czerwiec F., Kambayashi J., Zampino M., Orlandi C., Tolvaptan I. Vasopressin V₂-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial // *Circulation.* 2003; 107: 2690-2696.
26. Zeltser D., Rosansky S., van Rensburg H., Verbalis J.G., Smith N., for the Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euolemic and hypervolemic hyponatremia // *Am J Nephrol.* 2007; 27: 447-457.
27. Wong F., Blei A.T., Blendis L.M., Thuluvath P.J. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology.* 2003; 37: 182-191.
28. Goldsmith S.R. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med* 1987; 82: 26. 1213-19.
29. Goldsmith S.R., Francis G.S., Cowley A.W., et al. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 779-83.
30. Goldsmith S.R., Gheorghide M. Vasopressin Antagonism in Heart Failure // *Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1785-1791.
31. Kramer B.K., Schweda F., Riegger G.A. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure // *Am J Med.* 1999; 106: 90-96.
32. Nakamura Y., Haneda T., Osaki J., Miyata S., Kikuchi K. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V_{1a}-receptor // *Eur J Pharmacol.* 2000; 391: 39-48.
33. Tahara A., Tomura Y., Wada K., Kusayama T., Tsukada J., Ishii N., Yatsu T., Uchida W., Tanaka A. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced hyperplasia and hypertrophy of cultured vascular smooth-muscle cells // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 30: 759-766.
34. Bird E., Sasseville V., Dorso C. et al. Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with a V_{1a} receptor antagonist [abstract]. *Circulation* 2001; 104(2 Suppl): 186.
35. Fukuzawa J., Haneda T., Kikuchi K. Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V₁ receptor // *Mol Cell Biochem.* 1999; 195: 93-98.
36. Creager M.A., Faxon D.P., Cutler S.S. et al. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system // *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 758-765.
37. Nicod P., Waeber B., Bussien J., et al. Acute hemodynamic effect of vascular antagonist of vasopressin in patients with congestive heart failure // *Am J Cardiol.* 1985; 55: 1043-1047.
38. Greenberg A., Lehrich R.W. Treatment of Chronic Hyponatremia: Now We Know How, but Do We Know When or If? // *J Am Soc Nephrol.* — 2010. — Vol 21. — P. 552-555.
39. Gheorghide M., Niazi I., Ouyang J., et al. Vasopressin V₂-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690-2696.
40. Gheorghide M., Gattis W.A., O'Connor C.M., et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial (ACTIV). *JAMA* 2004; 291: 1963-1971.
41. Kondo K., Ogawa H., Shinohara T. et al. Novel design of nonpeptide AVP V₂-receptor agonists: structural requirements for an agonist having 1-(4-aminobenzoyl)-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-1-benzazepine as a template // *J Med Chem.* 2000 Nov 16; 43(23): 4388-97.
- 41a. Decaux G., Soupart A., Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371. — P.1624-163.
42. Hirano T., Yamamura Y., Nakamura S., Onogawa T., Mori T. Effects of the V₂-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats // *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292: 288-294
43. Yamamura Y., Nakamura S., Itoh S., Hirano T., Onogawa T., Yamashita T., Yamada Y., Tsujimae K., Aoyama M., Kotosai K., Ogawa H., Yamashita H., Kondo K., Tominaga M., Tsujimoto G., Mori T. 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: 860-867.
44. Nakamura S., Hirano T., Yamamura Y. et al. Effects of OPC-51803, a novel, nonpeptide vasopressin V₂-receptor agonist, on micturition frequency in Brattleboro and aged rats // *J Pharmacol Sci.* // 2003 Dec; 93(4): 484-8.
45. Costello-Boerrigter L.C., Smith W.B., 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-F278.
46. Nakamura S., Hirano T., Onogawa T. et al. Antidiuretic effects of a novel non-peptide vasopressin V₂-receptor agonist, OPC-51803, administered orally to dogs // *J Pharmacol Sci.* 2004 Apr; 94(4): 426-33.
47. Gheorghide M., Niazi I., Ouyang J., et al. Chronic effects of vasopressin receptor blockade with tolvaptan in congestive heart failure: a randomized, double-blind trial [abstract]. *Circulation* 2000; 102 (2 Suppl): 592.
48. Gheorghide M., Konstam M.A., Udelson J.E., et al. Vasopressin receptor blockade with tolvaptan in chronic heart failure: differential effects in normonatremic and hyponatremic patients [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5 Suppl A): 171 A.
49. Udelson J.E., O'Brien T., Sequeira R., et al. Vasopressin receptor blockade in patients with congestive heart failure: results from a placebo controlled, randomized study comparing the effects of tolvaptan, furosemide, and their combination [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(5 suppl A): 156A.
50. Gheorghide M., Orlandi C., Gottlieb S., et al. Vasopressin V₂ receptor blockade versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia: results from a multicenter randomized controlled trial [abstract]. *Circulation* 2001; 104 (2 Suppl): 438.
51. Gheorghide M., Gattis W.A., O'Connor C.M., Adams K.F., Elkayam U., Barbagelata A., Ghali J.K., Benza R.L., McGrew F.A., Klapholz M. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2004; 29: 1963-1971.

- 51a. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis J.G., Schrier R.W., Bichet D.G., Ouyang J., Czerwiec F.S. SALTWATER Investigators: Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 21: 705- 712, 2010.
52. Gheorghiadu M., Konstam M.A., Burnett J.C. Jr, Grinfeld L., Maggioni A.P., Swedberg K., Udelson J.E., Zannad F., Cook T., Ouyang J., Zimmer C., Orlandi C., for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials // *JAMA*. 2007; 297: 1332-1343.
53. Gheorghiadu M., Orlandi C., Burnett J.C., Demets D., Grinfeld L., Maggioni A., Swedberg K., Udelson J.E., Zannad F., Zimmer C., Konstam M.A. 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: 260-269.
54. Konstam M.A., Gheorghiadu M., Burnett J.C. Jr, Grinfeld L., Maggioni A.P., Swedberg K., Udelson J.E., Zannad F., Cook T., Ouyang J. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial // *JAMA*. 2007; 297: 1319-1331.
55. THE BALANCE Study: treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578695?term=lixivaptan&rank=1>. Accessed May 12, 2008.
56. Gheorghiadu M., Gottlieb S.S., Udelson J.E., Konstam M.A., Czerwiec F., Ouyang J., Orlandi C., Tolvaptan I. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia /*Am J Cardiol*. 2006; 97: 1064-1067.
57. Udelson J.E., McGrew F.A., Flores E., Ibrahim H., Katz S., Koshkarian G., O'Brien T., Kronenberg M.W., Zimmer C., Orlandi C., Konstam M.A. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2151-2159.
58. Finley J.J., Konstam M.A., Udelson J.E. Arginine Vasopressin Antagonists for the Treatment of Heart Failure and Hyponatremia // *Circulation*. 2008; 118: 410-421.
59. Abraham W.T., Shamshirsaz A.A., McFann K., Oren R.M., Schrier R.W. 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: 1615-1621.
60. Soupart A., Gross P., Legros J.J., Alfoldi S., Annane D., Heshmati H.M., Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with SR 121 463 B, an orally active, nonpeptide, vasopressin V-2 receptor antagonist // *J Am Soc Nephrol*. 2006; 11: 634-640.
61. Verbalis J., Bisaha J., Smith N. Novel vasopressin V_{1a} and V₂ antagonist (conivaptan) increases serum sodium concentration and effective water clearance in patients with hyponatremia // *J Card Fail*. 2004; 10: S27. Abstract.
62. Naitoh M., Risvanis J., Balding L.C., Johnston C.I., Burrell L.M. Neurohormonal antagonism in heart failure: beneficial effects of vasopressin V(1a) and V(2) receptor blockade and ACE inhibition // *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 51-57.
63. Tahara A., Tomura Y., Wada K., et al. Pharmacological profile of YM087, a novel potent vasopressin V_{1a} and V₂ receptor antagonist, in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 301-8.
64. Yatsu T., Tomura Y., Tahara A., et al. Pharmacological profile of YM087, a novel nonpeptide dual vasopressin V_{1a} and V₂ receptor antagonist, in dogs. *Eur J Pharmacol* 1997; 321: 225-30.
65. Yatsu T., Tomura Y., Tahara A. et al. Cardiovascular and renal effects of conivaptan hydrochloride (YM087), a vasopressin V_{1a} and V₂ receptor antagonist, in dogs with pacing-induced congestive heart failure. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 239-46.
66. Tahara A., Tomura Y., Wada K. et al. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced protein synthesis in neonatal rat cardiomyocyte. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 198-205.
67. Burnier M., Fricker A.F., Hayoz D., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of YM087, a combined V₁/V₂ vasopressin receptor antagonist in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 633-7.
68. Udelson J.E., Smith W.B., Hendrix G.H., et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1a} and V₂ vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-23.
- 68a. Russell S.D., Selaru P., Pyne D.A., 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: 179-186.
- 68b. Goldsmith S.R., Elkayam U., Haught W.H., Barve A., He W. Efficacy and safety of the vasopressin V_{1a}/V₂-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. *J Card Fail*. 2008; 14: 641-647.
69. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S., Loh E., Massie B.M., Rich M.W., Stevenson L.W. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 61-67.
70. De Luca L., Klein L., Udelson J.E., Orlandi C., Sardella G., Fedele F. Gheorghiadu M. Hyponatremia in patients with heart failure // *Am J Cardiol*. 2005; 96: 19L-23L.
71. Udelson J.E., Orlandi C., O'Brien T., Sequeira R., Ouyang J., Konstam M.A. Vasopressin receptor blockade in patients with congestive heart failure: results from a placebo controlled, randomized study comparing the effects of tolvaptan, furosemide, and their combination *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 156. Abstract.
72. Costello-Boerrieger L.C., Smith W.B., Boerrieger G., Ouyang J., Zimmer C.A., Orlandi C., Burnett J.C. Jr. 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-F278. ■

Календар подій

14-15 квітня 2011 р., м. Київ, Україна

Науково-практична конференція Асоціації фахівців із серцевої недостатності

Інформація: www.strazhesko.org.ua

21-24 травня 2011 р., м. Гетеборг, Швеція

Конгрес спеціалістів із серцевої недостатності

Інформація: www.escardio.org

27-31 серпня 2011 р., м. Париж, Франція

Конгрес Європейської спілки кардіологів

Інформація: www.escardio.org

8-11 грудня 2011 р., м. Москва, Росія

Конгрес спеціалістів із серцевої недостатності

Інформація: www.ossn.ru

8-11 грудня 2011 р., м. Мадрид, Іспанія

Щорічний з'їзд Європейської асоціації ехокардіографії (ЄвроЕХО-2011)

Інформація: www.euroecho.org