Antagonisti non peptidici dell'arginina-vasopressina: i vaptani

Data 01 febbraio 2009
Categoria endocrinologia

Al momento, l'unica indicazione accettata per gli antagonisti non peptidici è il trattamento dell'iponatriemia euvolemica edipervolemica.

I vaptani, attivi sia per via orale che endovenosa, sono antagonisti non peptidici dei recettori dell'arginina-vasopressina, un ormone secreto dai nuclei sovraottico e paraventricolare che regola l'osmolalità controllando il volume e la composizione delle urine in risposta stimoli quali aumento della tonicità plasmatica o riduzione della volemia. Poche molecole appartenenti a questa classe sono state sottoposte a sufficienti studi clinici da poter essere immesse in commercio (es. conivaptan in USA e mozavaptan in Giappone).
L'arginina-vasopressina agisce su 3 sottotipi recettoriali, tutti accoppiati a proteine G: V1a, V1b e V2. Il recettore V1a è ampiamente distribuito, soprattutto sul muscolo liscio dei vasi e la sua stimolazione si associa a vasocostrizione ed ipertrofia cardiaca. Il recettore V1b ha una distribuzione meno selettiva e la sua stimolazione rientra in una risposta adattativa allo stress, portando al rilascio di ACTH ed endorfine. Il recettore V2 è espresso soprattutto dalle cellule del sistema del dotto collettore renale e la sua stimolazione comporta un aumentato riassorbimento di acqua libera.
Gli antagonisti peptidici di questi recettori tendono a ridurre la loro efficacia terapeutica a seguito di un utilizzo cronico e possono essere somministrati solo per via parenterale, mentre gli antagonisti non peptidici possono anche essere assunti per via orale e se ne sta studiando il possibile impiego nell'iponatriemia euvolemica od ipervolemica ed in disordini specifici come cirrosi e insufficienza cardiaca congestizia.
Il relcovaptan è un potente antagonista del recettore V1a sia nell'animale che nell'uomo ed è stato testato in diversi studi di fase II, mostrando una certa efficacia in pazienti con malattia di Raynaud, dismenorrea e parto prematuro.
La localizzazione limbica del recettore V1b ha suggerito un potenziale impiego nel controllo dei processi emozionali e sono stati avviati studi di fase II per valutare l'efficacia di un suo antagonista (SSR-149415) nel trattamento di depressione ed ansia.
Gli antagonisti del recettore V2 sono anche noti come acquaretici perchè in grado di indurre una diuresi altamente ipotonica senza alterare l'escrezione di elettroliti, a differenza dei diuretici. Ben 5 di questi antagonisti sono attualmente in sperimentazione.

Comunque, al momento, l'unica indicazione accettata per gli antagonisti non peptidici è il trattamento dell'iponatriemia euvolemica ed ipervolemica. Molti pazienti con iponatriemia e concentrazioni sieriche di sodio >120 mmol/l sono di solito considerati asintomatici se il disordine si sviluppa lentamente nell'arco di diversi giorni. È noto che l'iponatriemia si associa generalmente ad un aumento di morbilità e mortalità, ma questo incremento dipende dalla gravità della patologia sottostante. Alcuni studi hanno suggerito che l'iponatriemia di per sé possa contribuire all'eccesso di mortalità. Non sono disponibili dati di confronto su efficacia e sicurezza tra gli antagonisti dei recettori della vasopressina ed altri approcci terapeutici all'iponatriemia (es. restrizione idrica, furosemide, supplementazione salina, urea, demeclociclina). L'iponatriemia è particolarmente difficile da trattare nei pazienti in cui essa è secondaria a scompenso cardiaco o cirrosi, e i vaptani potrebbero essere particolarmente utili in caso di iponatriemia ipervolemica. La restrizione idrica è difficile da mantenere in caso di iponatriemia euvolemica (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) e l'uso di antagonisti del recettore V2 potrebbe portare alla correzione delle concentrazioni sodiche, sebbene il ricorso a queste molecole in caso di iponatremia lieve è oggetto di discussione, soprattutto perché l'eccessiva correzione della natriemia potrebbe causare demielinizzazione osmotica e sequele neurologiche.

> I trial clinici non hanno ancora fornito dati sufficienti per poter sapere se una correzione sufficientemente rapida possa essere raggiunta in pazienti con iponatremia acuta e grave senza il ricorso a soluzioni saline ipertoniche. Inoltre, gli studi attuali indicano che con gli antagonisti del V2, la diuresi non aumenta prima di 1-2 ore.

L'impiego degli antagonisti del V2 per altre indicazioni (es. ritardo della progressione dell'insufficienza renale nella malattia policistica, trattamento di salvataggio nel diabete insipido nefrogenico congenito, trattamento di nefropatia diabetica, insufficienza cardiaca senza iponatriemia, depressione e prevenzione dell'insorgenza di ascite in caso di cirrosi) è ancora in esame. Studi preliminari mostrano la possibile utilità degli antagonisti dei recettori della vasopressina nel trattamento di glaucoma, sindrome di Menière, vasospasmo associato ad emorragia subaracnoidea, edema cerebrale, sindrome di Cushing e carcinoma a piccole cellule ed è possibile che, col tempo, emergano ulteriori potenzialità terapeutiche di queste molecole.

Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Riferimentobibliografico

Decaux G et al. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. Lancet 2008; 371: 1624-32.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]