

Hiponatremi tedavisinde Vaptan kullanımı

Use of "Vaptans" in treatment of hyponatremia

Dr. Aslı Tanındı, Dr. Hasan Fehmi Töre

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet- Hastane içi mortalitenin önemli bir öngördürücüsü olan hiponatremi, klinik pratikte en sık karşılaştığımız elektrolit bozukluğu olup, yatan hastalarda %30'a kadar çıkabilen oranlarda rastlanabilmektedir. Hiponatremi gelişiminde alitta yatan sebep her ne olursa olsun su metabolizması önem taşımaktadır. Su metabolizmasında ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri olan arginin-vazopressin (AVP), plazma ozmolalitesinde yükselme veya kan basıncındaki düşmenin ozmoreseptörler veya baroreseptörlerce tespit edilmesi üzerine arka hipotalamustan salgılanan bir hormondur. Arginin-vazopressin reseptörleri, damar düz kas hücreleri (V1a), kalp (V1a), böbrek medullası toplama kanalları (V2), ön hipofiz (V1b) ve başka pekçok organda bulunmaktadır. Son dönemde kronik hipotonik hiponatremi tedavisinde "vaptanlar" olarak bilinen AVP reseptör antagonistleri klinik pratiğe girmektedir. Bu derlemede hiponatremi tanısı ve sınıflaması, tedavisinde kılavuzlar ışığında güncel yaklaşımlar, hiponatremi tedavisinde "vaptan" kullanımının dayanağı ve bu konuda literatürde mihenk taşı olan çalışmalar irdelenmektedir. Ayrıca hiponatremi tedavisinde onay almış olan iki vaptan; "tolvaptan" ve "conivaptan"ın doğru kullanım endikasyonları, kontrendikasyonları ve bu grup ilaçların kullanımında dikkat edilecek hususlar incelenmiştir.

Summary- Hyponatremia is the most prevalent electrolyte imbalance, and may be present in up to 30% of hospitalized patients. It is an important predictor of in-hospital mortality. Irrespective of the reason underlying hyponatremia, water metabolism plays an important role. Arginine-vasopressin, which has cardiovascular effects and plays a role in water metabolism, is released from the posterior hypothalamus in response to an increase in plasma osmolality or a drop in the blood pressure, which are detected by osmoreceptors and baroreceptors respectively. Arginine-vasopressin has receptors located on vascular smooth muscle cells, the heart (V1a), the collecting ducts of the renal medulla (V2), the anterior pituitary gland (V1b) and many other organs. Arginine-vasopressin antagonists, known as "vaptans", have recently attracted attention for the treatment of chronic hypotonic hyponatremia. In this review, we focus on the diagnosis and classification of hyponatremia, current trends in its treatment in the light of guidelines, and the rationale of using vaptans in treating hyponatremia. We also briefly review cornerstone studies in the literature regarding vaptans, and the correct indications, contraindications and cautions in the use of "tolvaptan" and "conivaptan", two approved vaptans for this indication.

Hiponatremi tanımı ve sınıflaması

Hiponatremi, klinik pratikte en sık karşılaştığımız elektrolit bozukluğu olup, hastane içi mortalitenin önemli bir öngördürücüsüdür.^[1] Hastanede yatmakta olan hastalarda %30'a kadar çıkabilen oranlarda rastlanabilirken,^[2] ayaktan poliklinik hastalarının da %7-11'inde rastlanmaktadır.^[3] Hiponatremik hastalarda hastane içi mortalitenin artmasının yanında yatış süresinin uzaması ve bu süre zarfında morbiditenin de arttığı bilinmektedir.^[4] Hiponatremi

gelişmesine neden olan klinik durumun kendisine ait riskler bir yana, hiponatremi kendi başına morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Hasta sağlığı açısından önemli olmasının yanısıra, hastanede yatış sürelerini uzatması ve getirdiği ekonomik yük bakımından da doğru tanı ve tedavisi çok önemli olan bir klinik tablodur.

Kısaltmalar:

ADH	Antidiüretik hormon
AVP	Arginin vazopressin
BUN	Kan üre nitrojeni
Na+	Sodyum
SIAD	Uyumsuz antidiürez sendromu

Geliş tarihi: 05.12.2014 Kabul tarihi: 16.03.2015

Yazışma adresi: Dr. Aslı Tanındı. Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Mevlana Bulvarı, Çukurambar, Ankara.

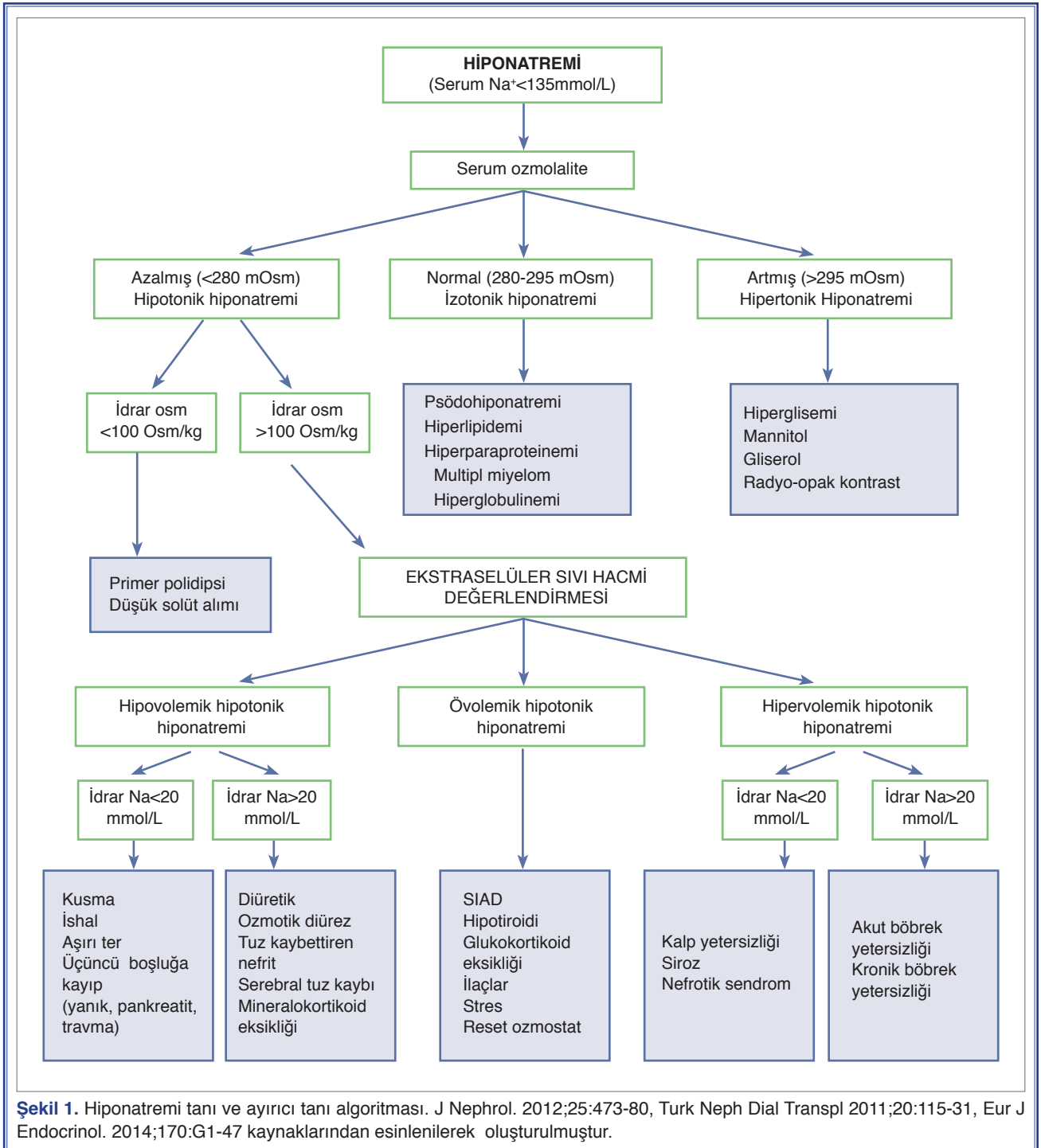
Tel: +90 312 - 204 40 82 e-posta: aslitanindi@gmail.com

© 2015 Türk Kardiyoloji Derneği



Tedavi yaklaşımları farklı tipte hiponatremilerde farklılık göstermektedir; bu nedenle hiponatremi tanısı ve doğru olarak sınıflandırılması önem taşımaktadır. Burada hiponatremi sınıflamasında önemli olan iki kavram “ozmolalite” ve “tonisite” ayrımından bahsetmek gerekir. Zira aslında hiponatreminin en çok korkulan sonucu olan serebral ödemin nedeni

hiponatreminin sebep olduğu hipotonisitedir.^[5] Ozmolalite, bir çözeltideki çözünge (solüt) miktarınca belirlenmektedir ve bu çözüngelelerin hücre zarlarından geçip geçmemesinden bağımsızdır. Oysa “efektif ozmolalite” yani “tonisite” hücre zarlarını geçemeyen çözüngelelerin buldukları kompartmanda yarattığı ozmotik basınç farkıdır. Kompartmanlar arası geçiş



yapamayan çözüngenler kompartmanlar arası su hareketinde etkili olmaktadır. Sodyum (Na^+) hücre dışı sıvının tonisitesini belirleyen en önemli bileşendir.^[6]

Plazma tonisitesi yaygın kullanılan basitleştirilmiş haliyle $2[\text{Na}^+] (\text{mmol/L}) + \text{glukoz} (\text{mg/dL}) / 18$ formülü ile hesaplanırken, plazma ozmolalitesi ölçümü için kullanılan formül $2[\text{Na}] (\text{mmol/L}) + \text{glukoz} (\text{mg/dL}) / 18 + \text{BUN} (\text{mg/dL}) / 2.8$ şeklindedir.^[7] Normal plazma ozmolalitesi 280-295 mOsm/kg dır. Kan üre nitrojeni (BUN) hücre zarını geçen bir çözüngen olduğu için plazma ozmolalitesi hesaplanırken ölçülmekte ancak tonisite hesaplanırken kullanılmamaktadır.

Plazma tonisitesinin normal veya artmış olduğu hiponatremik durumlarda genellikle ozmolaliteyi sağlayan glukoz veya mannitol gibi başka partiküllerin artışı söz konusudur. Dehidrasyonun eşlik ettiği ciddi hiperglisemi, cerrahi yıkama solüsyonlarındaki glisin, radyografik kontrast madde veya mannitol gibi ölçülmeyen çözüngenler hipertonic hiponatremi nedenleri arasındadır.^[8,9] Klinik pratiğimizde daha sıklıkla karşılaştığımız ve bu yazıya konu olan hipotonik hiponatremi de kendi içerisinde hücre dışı sıvının miktarına göre hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1).

Hipotonik hipovolemik hiponatremide hem toplam vücut Na^+ sı hem de toplam vücut sıvısı azalmıştır ancak Na^+ kaybı daha fazladır. Böbrekten veya böbrek dışı olmak suretiyle Na^+ kaybı söz konusudur. İdrar Na^+ düzeyinin $<20 \text{ mmol/L}$ olduğu durumda diyare, kusma, üçüncü boşluğa kayıp gibi nedenler; $>20 \text{ mmol/L}$ olması durumunda diüretik tedavi, interstisyel nefrit, mineralokortikoid eksikliği, serebral tuz kaybı gibi nedenler düşünülmelidir.^[5]

Hipotonik övolemik hiponatremide Na^+ 'a kıyasla göreceli olarak su fazlası bulunmaktadır. Uygunuz antidiürez sendromu (SIAD) övolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Bunun dışında primer polidipsi, glukokortikoid eksikliği, hipotiroidi, düşük çözüngen içeren diyet (aşırı bira veya çay-tost diyeti), aşırı egzersiz ve reset ozmostat övolemik hiponatremi nedenleri arasında sayılabilir.^[5] SIAD nedenleri arasında malign hastalıklar (akciğer, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem kanserleri, lenfomalar ve sarkomlar), akciğer ile ilgili hastalıklar (enfeksiyöz hastalıklar, bronşial astım, kistik fibrozis), santral sinir sistemi tümörleri veya enfeksiyonları, iskemik veya hemorajik inme, bazı nörolojik hastalıklar (multipl skleroz,

Guillain-Barre vb), kemoterapotik, antikonvülzan, antidepresan, antipsikotik ilaç kullanımı bulunmaktadır. SIAD; ağrı, stres ve genel anesteziyen sonra geçici olarak da ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasının artmış olmayıp vazopressin V2 reseptöründe *gain-of-function* tipte mutasyon olması da SIAD nedeni olabilmektedir.^[10] Bu genetik mutasyonun tanımlanmasından sonra “uygunuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH)” yerine, bu yazıda da kullanıldığı şekliyle, ADH salınımının artmadığı durumu da kapsamı bakımından daha doğru bir tabir olan “uygunuz antidiürez sendromu (SIAD)” tabiri kullanılmaktadır. SIAD tanı kriterleri Tablo 1’de verilmektedir.^[11]

Hipotonik hipervolemik hiponatremi nedenleri ise kalp yetersizliği, siroz, akut ya da kronik böbrek yetersizliği ve nefrotik sendromdur.^[5] İdrar Na^+ atılımı $>20 \text{ mmol/L}$ ise akut veya kronik böbrek yetersizliği, $<20 \text{ mmol/L}$ ise kalp yetersizliği, siroz veya nefrotik sendrom daha olasıdır.

Hastayı bu gruplardan birine yerleştirecek olan

Tablo 1. Uygunuz antidiürez sendromu (SIAD) tanı kriterleri

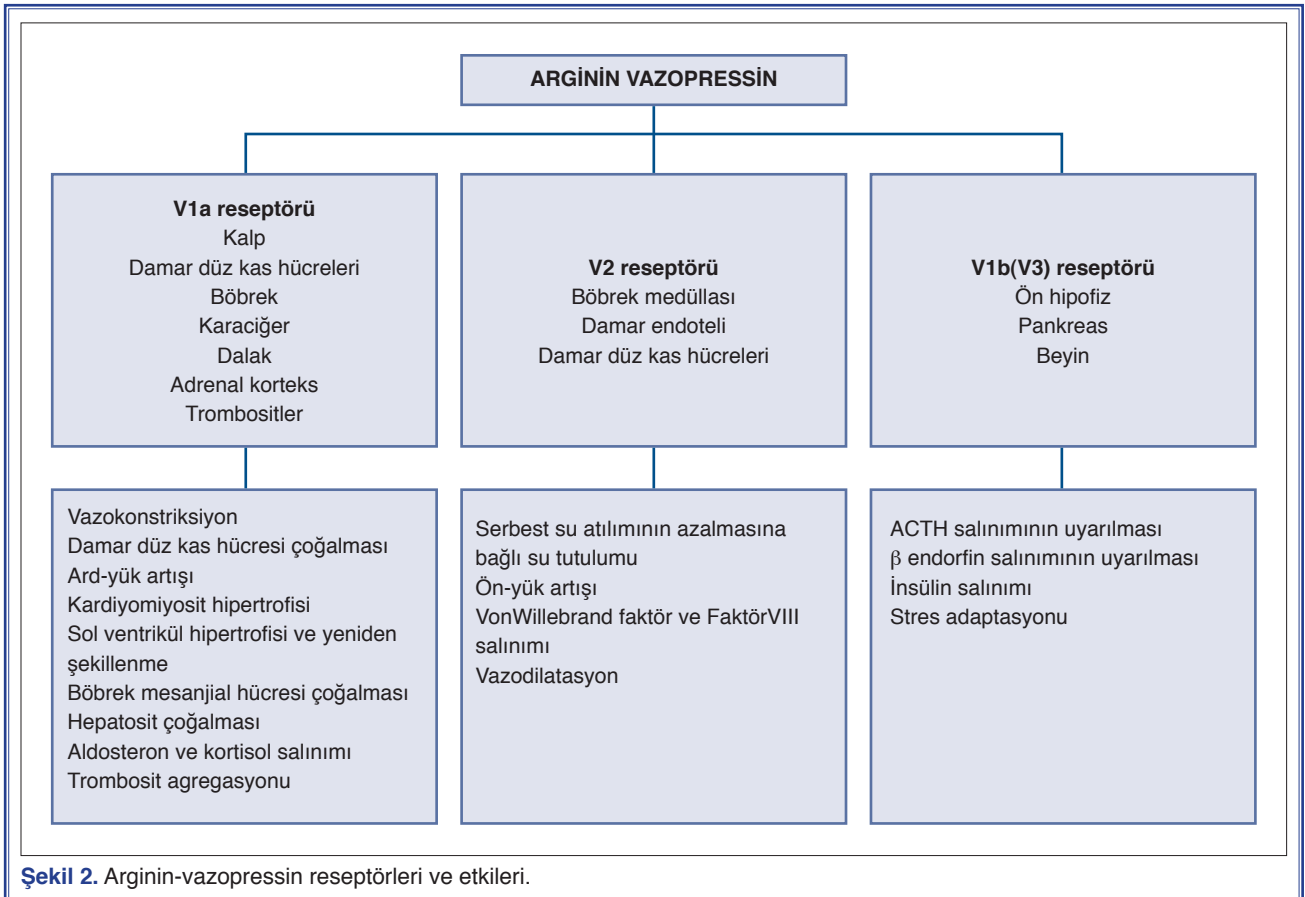
Mutlak kriterler	
Efektif serum ozmolalitesinin	$<275 \text{ mOsm/kg}$ olması
İdrar ozmolalitesinin	$>100 \text{ mOsm/kg}$ olması
Klinik olarak övolemik görülməsi	
Diyetle alınan su ve tuz miktarı normalden idrar Na konsantrasyonunun	$>30 \text{ mmol/L}$ olması
Adrenal, tiroit, hipofiz, böbrek, karaciğer ve kalp yetersizliğinin olmaması	
Yakın zamanda diüretik kullanımı olmaması	
Destekleyici kriterler	
Serum ürik asit	$<4 \text{ mg/dl}$
Serum üre	$<21.6 \text{ mg/dl}$
%0.9 NaCl infüzyonu ile hiponatreminin düzeltilememesi	
Fraksiyonel Na atılımı	$>\%0.5$
Fraksiyonel üre atılımı	$>\%55$
Fraksiyonel ürik asit atılımı	$>\%12$
Sıvı kısıtlaması ile hiponatreminin düzeltilebiliyor olması	

Janicic et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:459-81’den uyarlanmıştır.

hekim kararı hastanın içinde bulunduğu klinik durum, fizik muayene, kan ve idrar tahlili sonuçlarına dayandıracaktır. Hastanın hacim durumunu değerlendirirken fizik muayenede düşük kan basıncı, ortostatik hipotansiyon, hızlı nabız, kuru müköz membranlar ve deri turgorunda azalma gibi hipovolemi bulguları; veya tam aksine akciğer konjesyonu, asit, pretibial ödem, cilt altı ödem gibi hipervolemi bulgularının bulunup bulunmadığı dikkatle incelenmelidir. Laboratuvar analizinde BUN, kreatinin ve ürik asit artışı hipovolemi lehine değerlendirilebilir. Övolemik hastalarda ise BUN değeri normal veya düşük, serum ürik asit düzeyi de azalmıştır; ancak bu testler özellikle böbrek hastalıkları olmak üzere pek çok durumdan etkilenbildikleri için bu ayırıcı çok güvenilir değildirler. Biyokimyasal olarak BUN, glukoz ve Na^+ ölçümü ozmolalite hesaplanması için de gereklidir. Ayrıca hiponatremi sınıflaması algoritmasında idrar tahlilinin önemli yeri vardır. Spot idrardaki Na^+ atılımı hipovolemik ve övolemik hiponatremi ayırımında çoğunlukla faydalı olabilmektedir. Hipovolemik hiponatremilerde bu değer böbrekten kayıp olmadığı

sürece $<20-30$ mmol/L iken, övolemik hiponatremide genellikle $\geq 20-30$ mmol/L olacaktır. İdrar ozmolalitesinin tayini de ayırıcı tanıda faydalıdır; düşük saptanması primer polidipsi veya düşük solüt alımı gibi durumları işaret eder.

Hiponatremi tedavisinin planlanmasında altında yatan nedenin aydınlatılması, doğru sınıflamanın yapılmasının yanısıra hiponatremi gelişiminin akut ya da kronik olması büyük önem taşımaktadır. Hiponatremi 48 saat içinde geliştiğinde akut, 48 saatten daha uzun süredir var olduğunda ise kronik kabul edilmektedir. Hafif hiponatremiler semptomsuz seyredebileceği gibi dikkatle sorgulandığında hafif semptomlara yol açabileceği de görülmektedir. Semptomsuz olduğu düşünülen hafif kronik hiponatreminin aslında yaşlılarda denge bozuklukları, düşme ve dikkat bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir.^[12,13] Hafif hiponatremi semptomları arasında, baş ağrısı, dikkat bozukluğu, hafıza problemleri, yürüme bozukluğu sayılabilir. Orta veya orta-ciddi semptomlar ise bulantı, kusma, oryantasyon kusuru, uykuya meyil ve



konfüzyon olabilmektedir. Serum Na⁺ seviyesi 115-120 mmol/L'nin altına gerilediğinde ise stupor, koma, konvülsiyonlar ve solunum güçlüğü gibi ciddi semptomlar ortaya çıkabilmektedir.^[14] Hiponatremi ciddiyeti biyokimyasal olarak ölçülen serum Na⁺ düzeyine göre sınıflandırıldığında ise 130-135 mmol/L arası hafif, 125-129 mmol/L arası orta ve <125 mmol/L ciddi hiponatremi kabul edilmektedir.^[15]

Arginin vazopressin (Antidiüretik hormon) fizyolojisi

Hiponatremi gelişiminde altta yatan hastalık her ne olursa olsun su metabolizması önem taşımaktadır. Arginin vazopressin (AVP), plazma ozmolalitesinde yükselmenin ön hipotalamusta bulunan ozmoreseptörler; veya kan hacmi veya kan basıncındaki düşmenin karotid sinüs, aort arkusu ve atriyumlar ve pulmoner venöz sistemde bulunan yüksek veya düşük basınç baroreseptörlerince tespit edilmesi üzerine arka hipotalamustan salgılanan bir hormondur.^[16] Üç çeşit AVP reseptörü vardır (Şekil 2). V1a reseptörü, esas olarak damar düz kas hücreleri ve kalpte bulunmaktadır. Bunların dışında böbrekler, karaciğer, dalak, üreme organları, adrenal korteks ve trombositlerde de bulunur. Kardiyovasküler sisteme yönelik etkileri vazokonstriksiyon, bunu takiben ard-yükün artması ve pozitif inotropik etkilerdir. V1a reseptörleri vasıtasiyla trombosit agregasyonu, hiperkoagülasyona meyil ve mitojenik etkilerin de ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[17,18] V2 reseptörleri böbrek medullasında toplama kanallarının bazolateral membranları üzerindedir. Bunların uyarılması sonucunda akuaporin-2 kanalları hücrenin apikal plazma membranına doğru yer değiştirmekte ve böylece su geçirgenliğinde artış olmaktadır. V1b (V3) reseptörleri ise ön hipofizde bulunur ve ACTH salgılanmasından sorumlu-

dur. V2 aracılığıyla akuaporin-2 kanallarının artması ve serbest su atılımının azalması hiponatremiye neden olmaktadır. Kalp yetersizliğinde özellikle ileri dönemde AVP düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.^[19] AVP artışına bağlı anormal su tutulumu kalp yetersizlikli hastalarda konjesyonu artırarak klinik durumu bozmaktadır; bununla beraber su fazlalığına bağlı gelişen dilusyonel hiponatremi de mortalitede artış ile ilişkilendirilmektedir.^[20] Ayrıca V1a reseptörleri aracılığıyla meydana gelen vazokonstriksiyon, kalp yetersizliği olan hastalarda sistemik vasküler direnç artışına neden olurken atım hacmi ve kalp debisinde azalmaya neden olmaktadır.^[21]

Arginin vazopressin antagonistleri – vaptanlar

Son dönemde kronik hiponatremi tedavisinde AVP reseptör antagonistleri klinik pratiğe girmektedir. “Vaptanlar” olarak adlandırılan bu ilaç grubunda selektif olarak V2 reseptörlerine etkili tolvaptan, satavaptan ve lixivaptan; V1a reseptörüne selektif relcovaptan; V1b selektif nelivaptan ve V1a/V2 reseptör blokeri conivaptan ve mozavaptan bulunmaktadır.^[18,22,23] Mozavaptan'ın V1a reseptörlerine etkisi zayıftır. Bu moleküllerden aktif olarak ilaç pazarında bulunanlar tolvaptan ve conivaptandır (Tablo 2).

Klinik “vaptan” çalışmaları

SALT-1 ve SALT-2 çalışmalarında^[24] uygunsuz ADH sendromu, kronik kalp yetersizliği ve siroz gibi nedenlere bağlı olarak gelişen övolemik ve hipervolemik hipotonik hiponatremili hastalarda, almakta oldukları tedavi rejimi üzerine tolvaptan eklenmesinin dördüncü gün ve 30. günde serum Na⁺ düzeylerinin yükseltilmesinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hastaların büyük bir çoğunluğunda ilaç kesildik-

Tablo 2. Hiponatremi açısından etkinlikleri olan ve klinik çalışmalarda araştırılmış olan vaptanlar

	Tolvaptan	Conivaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Mozavaptan
Reseptör	V2	V1a/V2	V2	V2	V1a/V2
Uygulama yolu	Oral	intravenöz	oral	oral	oral
Doz (mg/gün)	15-60	20-40	10-400	5-50	30-60
Yarı ömür (saat)	6-8	3-8	7-10	14-17	1-8
Metabolizma	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik
Onay durumu	FDA ve EMA	FDA	Faz III tamamlandı	Durduruldu	PMDA

EMA: European Medical Agencies; Avrupa'da ilaç onaylarının alındığı kuruluştur; FDA: Food and Drug Administration; Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç onaylarının alındığı kuruluştur; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; Japonya'da ilaç onaylarının alındığı kuruluştur.

ten sonra hiponatremi tekrar etmiştir. SALTWATER çalışmasında ise SALT 1 ve 2'deki hastalar ortalama 701 gün olacak şekilde uzun dönem tolvaptan almış ve hastaların büyük çoğunluğunda önemli bir yan etki veya hipernatremi oluşmaksızın hiponatremi düzeltilebilmiştir. Övolemik hastalar ve hipervolemik kalp yetersizlikli hastaların cevabı benzer iken, sirozlular da daha sınırlı bir artış gözlenmiştir.^[25]

EVEREST çalışmasında akut kalp yetersizliği tablosundaki hastalarda en uygun tıbbi tedaviye tolvaptan eklenmesinin klinik durum, morbidite ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır.^[26] Hastanede yatış boyunca diüretikleri de içeren tedavilerine tolvaptan ilave edilen hastalarda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının çoğunda düzelleme olmuş ve vücut ağırlığında düşme gözlenmiş; bu etkilerin kalp hızı, kan basıncı ve serum elektrolitleri üzerinde herhangi bir bozulma olmaksızın sağlandığı görülmüştür. Serum kreatinin ve BUN düzeylerinde hafif bir artış olsa da böbrek yetersizliği oranlarının artmadığı görülmüştür. Aynı hasta popülasyonunda uzun dönem sonuçları inceleyen EVEREST Outcome çalışmasında uzun dönem tolvaptan kullanımının tüm sebeplere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite ya da kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışlar açısından olumlu veya olumsuz herhangi bir etki yaratmadığı gösterilmiştir.^[27]

ACTIV in CHF çalışması nisbeten daha eski bir çalışma olup konjestif kalp yetersizliği nedeniyle izlenmekte olup akut kalp yetersizliği atağı ile hastaneye yatan 319 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların %21.3'ü ilk başta hiponatremiktir. Standart kalp yetersizliği tedavisine 60 gün süreyle tolvaptan 30-90 mg/gün olacak şekilde eklenmiş ve tolvaptan grubunda toplam vücut sıvısının belirgin azaldığı, idrar hacminin arttığı ve post-hoc analizlerde böbrek fonksiyonları bozuk olan veya ciddi konjesyonu olanlarda EVEREST çalışmasından farklı olarak 60 günlük mortalitenin daha az olduğu görülmüştür.^[28]

ECLIPSE çalışmasında ilerlemiş kalp yetersizliği olan hastalarda tek doz tolvaptan kullanımı ile hemodinamik parametrelerde ve kalbin dolmuş basınçlarında olumlu yönde ancak ılımlı değişimler olduğu gözlenmiştir. Sekonder sonlanım noktası olan kalp hızı, sistemik ve pulmoner vasküler direnç veya kardiyak indekste herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.^[29]

Vaptanların dünyada kullanımı – Kılavuzlar ne öneriyor?

Hiponatremi tedavisi, son on yılda kullanıma yeni ilaçların girmesi, bu ilaçlara ulaşımın farklı ülkelerde değişkenlik göstermesi ve dolayısıyla bu konuda tecrübelerin farklı olması nedeniyle üzerinde tam olarak fikir birliğine varılmış bir konu değildir. Çeşitli uluslararası ve ulusal kuruluşlar bu konu ile ilgili tedavi algoritmaları ve kılavuzlar yayımlamışlardır.^[15,30,31] Ancak bu kılavuzlarda yer alan tavsiyeler özellikle de “vaptan” kullanımı ile ilgili olanlar birbirinden oldukça farklıdır.

2014 yılında Avrupa Endokrinoloji Cemiyeti, Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Cemiyeti ve Avrupa Böbrek Birliği ve Diyaliz ve Transplant Birliği'nin ortak olarak yayımladıkları “Hiponatremi Tanı ve Tedavisi” kılavuzunda^[15] ciddi semptomlu veya orta-ciddi semptomlu hiponatremi tedavisinde yakın monitörizasyon ile %3 NaCl tedavisi ilk ve esas öneri olarak yer almıştır. Ciddi veya orta-ciddi semptomları olmayan kronik hiponatremi tedavisinde ilk basamakta sıvı kısıtlaması önerilmiş, eğer biyokimyasal olarak orta veya ciddi hiponatremi söz konusu ve sıvı kısıtlamasına yanıt yok ise çözünge (solüt) miktarını artırmak üzere 0.25-0.5 g/kg olacak şekilde üre veya oral NaCl ile beraber düşük doz loop diüretikleri önerilmektedir. Burada dikkat çeken husus bu konudaki en güncel yayın olan bu kılavuzda, AVP antagonistlerinin hiçbir şekilde yer bulmaması ve kullanılmamaları yönündeki önerilerdir. Kılavuz yazarları buna gerekçe olarak hem hipervolemik hem övolemik hastaların incelendiği metaanalizlerde, bu grup ilaçlarla sadece Na⁺ yükselmesi sağlanabilmesi, herhangi bir mortalite veya morbidite faydası olmaması; bununla beraber zaman zaman kontrolsüz hızda Na⁺ yükselmeleri olabilmelerini göstermektedirler. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilgili veriler ve özellikle hipervolemik hastalar için yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte AVP antagonisti kullananlardaki ölüm sayılarının plasebodan fazla olması da bir başka gerekçe olarak gösterilmiştir.

Oysa bu kılavuzdan kısa bir süre önce yayımlanan çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri'nden yazarlarca hazırlanmış “Uzman Panel Önerileri”, SIADH ve hipervolemik hiponatremide vaptanları öneriler arasında almıştır.^[30] Ancak semptomlu ciddi hiponatremi için ilk seçeneğin her zaman %3 NaCl olduğunu

bu kılavuz da vurgulamıştır. Ciddi semptomsuz hiponatremide (<120 mmol/L olan durumlar) vaptanlar ile ilgili veriler kısıtlı olduğu için daha sık Na⁺ kontrolü yapılarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. SIADH için ilk tercih sıvı kısıtlaması olarak önerilmiştir. Kalp yetersizliğinde sıvı kısıtlaması, %3 NaCl ve loop diüretikleri ile cevap alınmaz ise IV conivaptan veya oral tolvaptan önerilmiştir. Siroza bağlı hipervolemik hiponatremide ise sıvı kısıtlamasına cevap vermeyen hastalarda Na >130 mmol/L tutabilmek için karaciğer hastalarında FDA onayı olmamasına rağmen son dönem karaciğer hastalarında ve nakil bekleyenlerde faydası ve olası zararları tartılarak vaptanlar önerilmiştir.

İspanya'da^[14] yayımlanan lokal hiponatremi kılavuzunda da SIADH durumunda sıvı kısıtlamasına yanıt vermeyen hiponatremide vaptanlar yer bulmuştur.

Değişik ülkelerde vaptanların kullanımına ait onaylar farklılık göstermektedir.^[31] Kanada'da hipovolemik olmayan hiponatremiler için tolvaptan kullanımı onay almıştır; Avrupa'da SIAD için EMA tarafından tolvaptan onayı alınmıştır; Amerika Birleşik Devletleri'nde ise hipervolemik ve övolemik hiponatremiler için hem tolvaptan hem de conivaptan için FDA tarafından onay verilmiştir. Japonya'da hiponatremide onay alan tek vaptan "mozavaptan" olup, sadece malign hastalıklara bağlı SIAD nedeniyle kullanılabilir. Ancak ilginç olarak tolvaptan Japonya'da kalp yetersizlikli hastalarda diğer diüretiklerle hacim yükünün yeterli ölçüde giderilemediği durumlarda akuaretik amaçlı kullanımı konusunda onay almıştır. Bu amaçla hiponatremisi olmayan hastalarda da kullanılmakta ve çoğunlukla Japonya'dan çıkan yayınlarda tolvaptan'ın diüretiklere dirençli konjestif kalp yetersizlikli kişilerde etkin ve güvenli olduğu gösterilmektedir.^[32]

Vaptan kullanımında dikkat edilecek hususlar

Halihazırda ilaç pazarında bulunan iki vaptan; oral tolvaptan ve intravenöz conivaptandır. Bu ilaçların kullanımında doğru endikasyonun belirlenmesi, kontrendikasyonlar ve yan etkilerin iyi bilinmesi önem taşımaktadır.

Tolvaptan

FDA tarafından onaylanmış olan tolvaptan kullanım endikasyonları; orta derecede semptomlu olan

ve belirgin hiponatremisi (<125 mmol/L) bulunan veya semptomsuz/hafif semptomlu olup daha hafif hiponatremisi olan, bununla beraber sıvı kısıtlamasına yanıt vermemiş olan hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisidir.^[33] Yetişkin polikistik böbrek hastalarında yapılan büyük bir çalışmada ciddi karaciğer hasarı olan olgular ile karşılaştırılmasından dolayı bu hasta grubunda kullanımı onaylanmamaktadır.^[34,35] Karaciğer hastalığı ve sirozda kullanımı ile ilgili literatürde pek çok yayın bulunmaktadır.^[36,37] Ancak bu hasta grubunda karaciğer fonksiyonları açısından çok dikkatli olunması ve hastaların bu konuda yakından izlenmesi gerekmektedir.

Acil düzeltilmesi gereken ciddi nörolojik bulguları olan ciddi hiponatremi varlığında hipertonic NaCl tedavisi uygulanmalıdır; bu hastalar için tolvaptan uygun tedavi yaklaşımı değildir. Tolvaptan kullanımında dikkate alınması gereken önemli bir husus hastanın hipovolemik olmadığından emin olunmasıdır. Burada hipovolemik ve övolemik hiponatremi ayrımının doğru yapılması gerekmektedir. Ayrıca uygunsuz anti-diürez sendromunu övolemik hiponatremi yapan diğer nedenler olan, adrenal yetersizlik, hipotiroidi veya fazla su alımından ayırabilmek gerekmektedir.

Tolvaptan'ın çalışmalarda kullanılmış olan önerilen dozu başlangıçta 15 mg/gün tablettir. İlaça hastane koşullarında başlanması ve ilk kontrol altıncı saatte olmak üzere günlük Na⁺ takibi gerekmektedir. Yeterli cevap alınamayan hastalarda 30 mg/gün ve maksimum 60 mg/gün'e kadar doz artırılabilir.^[24] 24 saatte 12 mmol/L veya 48 saatte 18 mmol/L üzerinde artış oluyorsa tedavi kesilmelidir. Hiponatreminin çok hızlı düzeltildiği durumda ozmotik demiyelinizasyon sendromu riski bulunmaktadır. Malnutrisyon, alkolizm, hipokalemi ve çok derin hiponatremide bu risk daha belirgin olmaktadır. Bu durumda Na⁺ artışı 12 saat içinde 8 mmol/L ve 48 saat içinde 12 mmol/L ile sınırlı tutulmalıdır.^[38]

Tolvaptan kullanımının kontrendike olduğu durumlar; hipovolemik hiponatremi, susama hissini algılayamayacak veya gerektiği zaman su içemeyecek olmak, akut ciddi nörolojik semptomları olan ve hemen düzeltilmesi gereken ciddi hiponatremi, anüri (kreatinin klirensinin <10 ml/dk olduğu durumlara ait veri yoktur), eşzamanlı hipertonic NaCl tedavisi, ciddi allerjik reaksiyon, eşzamanlı kuvvetli CYP 3A inhibitörlerinin kullanımınıdır.^[39]

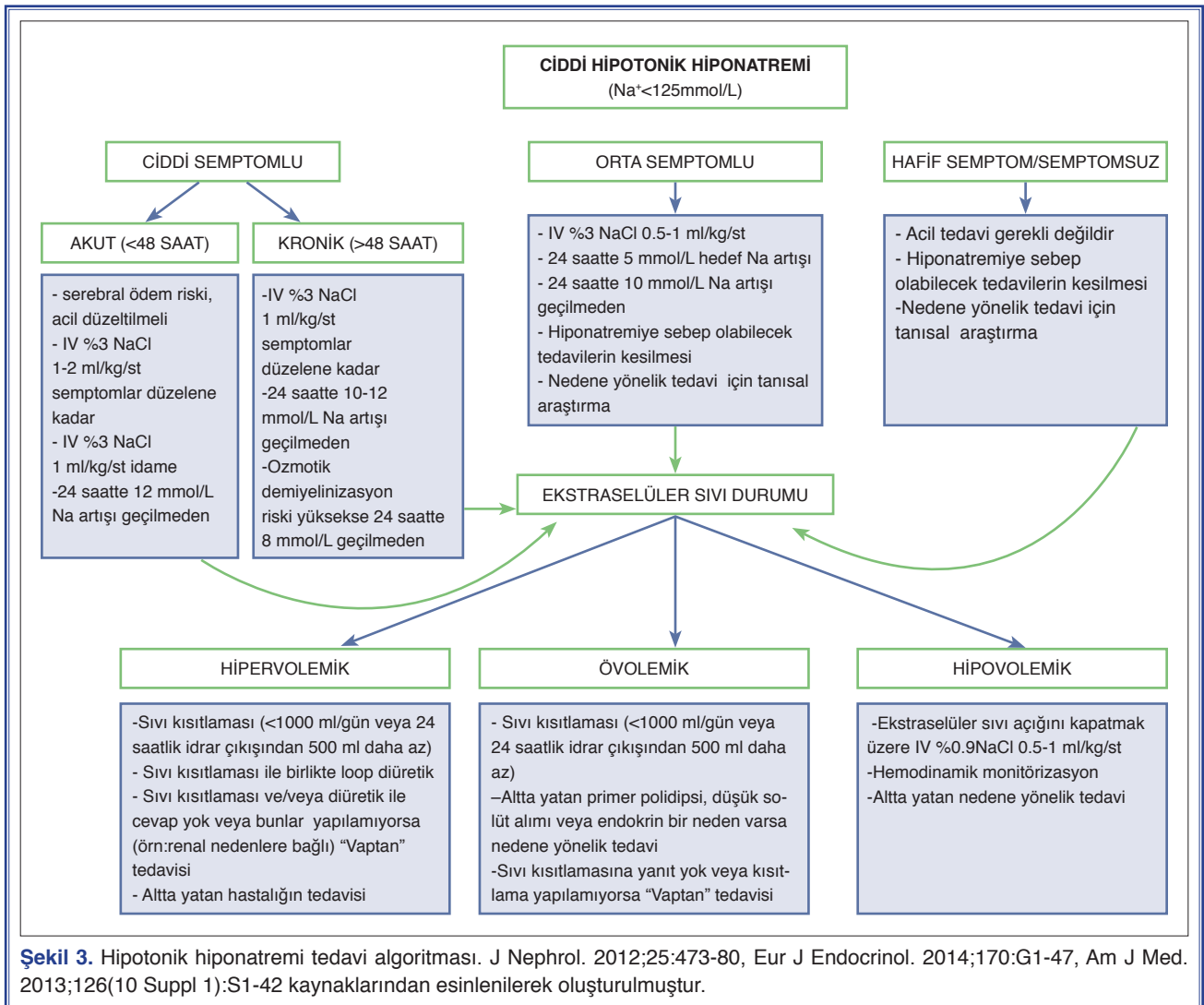
En sık yan etkiler susama, ağız kuruluğu, polidipsi, pollakiüri, poliüri, asteni ve konstipasyondur. Otuz günü aşan uzun süreli kullanımda nadir ama ciddi karaciğer toksisitesi bildirilmiştir.^[39]

Conivaptan

Conivaptan, hastanede yatan hastalarda övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde onay almış olup kullanımı dört gün ile sınırlı intravenöz uygulanan bir ilaçtır. Ancak bu ilacın kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili kısıtlamalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda Na^+ düzeylerinin yükseltilmesi dışında olumlu klinik bulguların gösterilememiş olması ve bu ilacın endotelin üretimi, nörohümorale sistemlerin, özellikle de renin-angiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi

üzerindeki etkilerinin aydınlatılmamış olması nedenleriyle önerilmemektedir.^[17] Ayrıca V1a reseptörleri üzerindeki etki nedeniyle hipotansiyon riski olan hastalar açısından da riskli bulunmaktadır. Sirozlu hastalarda splanknik damar yatağı zaten genişlemiş olduğundan V1a dolayısıyla oluşacak vazodilatasyon bu hasta grubunda da istenmemektedir. Ayrıca antitrombosit etkiler özefagus varis kanamalarını artırabileceğinden bu husus da dikkat gerektirir.

İlaç, 20 mg/30 dakikada intravenöz infüzyon, daha sonra günde 20-40 mg/24 saat olacak şekilde sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.^[40] Her 24 saatte infüzyon yeri değiştirilmelidir. Na^+ düzeyi 24 saatte 12 mmol/L yi geçmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Ozmotik demiyelinizasyon sendromundan kaçınmak ile ilgili uygulamalar tolvaptan gibidir.



Hipovolemik hiponatremisi olanlar, idrar çıkaramayacak hastalar, kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri kullanmak zorunda olanlarda kullanılmamalıdır. İnfüzyon yerinde filebit, ateş, hipokalemi, ortostatik hipotansiyon ve başağrısı görülebilmektedir.

Sonuç

Hipotonik hiponatremi tedavisinde izlenecek yola karar vermede en önemli iki nokta hastanın semptomlarının düzeyi ve hiponatremi gelişim süresidir. Ciddi veya orta-ciddi semptomları olan veya akut gelişmiş hiponatremilerde intravenöz %3 NaCl genellikle ilk tercih olmaktadır (Şekil 3). Hastanın acil müdahale gerektiren semptomları ortadan kaldırıldıktan sonra hiponatreminin tipine göre farklı yaklaşımlar söz konusu olabilir. Kronik hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde klasik tedaviler ile başarılı olunamayan veya bu tedavi yaklaşımlarının uygulanamadığı seçilmiş hastalarda vaptanlar tedavi seçenekleri arasında yer bulmaktadır. Kalp yetersizlikli hastalarda conivaptan'ın aksine güvenle kullanılabilmesi ve nisbeten uzun süreli tedaviye ilişkin yayınlar bulunması bakımından tolvaptan kardiyoloji kliniklerinde de kullanılabilir bir alternatif gibi görünmektedir. Tolvaptan kullanımı Amerika ve Avrupa'da sadece hiponatremi için onay almıştır. Yakın zamanda yayımlanan kılavuzlarda kullanımını öneren veya kullanılmamasını savunan değişik öneriler bulunmaktadır. Hiponatremi bulunmayan kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği olan hastalarda devam eden çalışmalar da mevcuttur. Mevcut tabloda hekimler bu ilaçların kullanımını hususunda hasta bazında karar vereceklerdir.

İlgi çakışması: Profesör Dr. Hasan Fehmi Töre
7. Asya Pasifik Kalp Yetersizliği Kongresi'nde Otsuka sponsorluğunda "Active speaker summit" oturumunda davetli konuşmacı olarak görev yapmıştır.

KAYNAKLAR

- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6. [CrossRef](#)
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38. [CrossRef](#)
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010;162 Suppl 1:5-12. [CrossRef](#)
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:960-5. [CrossRef](#)
- Assadi F. Hyponatremia: a problem-solving approach to clinical cases. *J Nephrol* 2012;25:473-80. [CrossRef](#)
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
- Purcell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med* 2001;38:653-9. [CrossRef](#)
- Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2153-65. [CrossRef](#)
- Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hyponatremia; current diagnosis and treatment. *Turk Neph Dial Transpl* 2011;20:115-31.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c62-73. [CrossRef](#)
- Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-81. [CrossRef](#)
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8. [CrossRef](#)
- Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):79-82. [CrossRef](#)
- Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary spanish algorithm. *Nefrologia* 2014;34:439-50.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47. [CrossRef](#)
- Izumi Y, Miura K, Iwao H. Therapeutic potential of vasopressin-receptor antagonists in heart failure. *J Pharmacol Sci* 2014;124:1-6. [CrossRef](#)
- Hline SS, Pham PT, Pham PT, Aung MH, Pham PM, Pham PC. Conivaptan: a step forward in the treatment of hyponatremia? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:315-26.
- Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, 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.
- Sharma AK, Vegh EM, Kandala J, Orencole M, Januszkiwicz L, Bose A, et al. Usefulness of hyponatremia as a predictor for adverse events in patients with heart failure receiving cardiac

- resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2014;114:83-7.
21. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Goldenberg IF, Cohn JN. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:779-83. [CrossRef](#)
 22. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res* 2012;2:77-83.
 23. Bakar B, Tekkök İH. Vaptans in Neurosurgery. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2011;21:251-6.
 24. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112. [CrossRef](#)
 25. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
 26. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-43. [CrossRef](#)
 27. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-31. [CrossRef](#)
 28. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963-71. [CrossRef](#)
 29. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, Krasa H, Zimmer CA, Frivold G, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V₂ receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1540-5. [CrossRef](#)
 30. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):1-42. [CrossRef](#)
 31. Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I. Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1201-7. [CrossRef](#)
 32. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa T, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. *Circ J* 2014;78:844-52. [CrossRef](#)
 33. Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvoletic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 2010;32:1015-32.
 34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18. [CrossRef](#)
 35. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34:605-16. [CrossRef](#)
 36. Gaglio P, Marfo K, Chiodo J 3rd. Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V₂-receptor antagonist tolvaptan. *Dig Dis Sci* 2012;57:2774-85. [CrossRef](#)
 37. Akiyama S, Ikeda K, Sezaki H, Fukushima T, Sorin Y, Kawamura Y, et al. Therapeutic effects of short- and intermediate-term tolvaptan administration for refractory ascites in patients with advanced liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2014.
 38. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9. [CrossRef](#)
 39. Rangarajan B, Binoy V, Hingmire SS, Noronha V. Tolvaptan. *South Asian J Cancer* 2014;3:182-4. [CrossRef](#)
 40. Li-Ng M, Verbalis JG. Conivaptan: Evidence supporting its therapeutic use in hyponatremia. *Core Evid* 2010;4:83-92.
-
- Anahtar sözcükler:** Arginin vazopressin; conivaptan; hiponatremi; tolvaptan.
- Key words:** Arginine vasopressin; conivaptan; hyponatremia; tolvaptan.