

## Olgu Sunumu

# Kalp Yetersizliği ve Hipervolemik Hiponatremisi Olan Hastada Tolvaptan Kullanımı

Dr. Demet Menekşe GEREDİ\*, Dr. Bahar TEKİN\*, Dr. Kutay VURGUN\*, Dr. Rüşhan AKAR\*\*, Dr. Tamer SAYIN\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

## Özet

Kalp yetersizliği hastalarında çok sayıdaki nörohumoral sistemin aktivasyonuna bağlı olarak sodyum düzeylerinde azalma meydana gelmekte ve hiponatremi gelişmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada kalp yetersizliği (KY) hastalarında gelişen hiponatreminin artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavide su kısıtlaması veya loop diüretikle beraber hipertonic salin uygulanmakta ancak tedavi etkinliği sınırlı olmaktadır. Arginin vasopressin (AVP) reseptör antagonistleri efektif olarak sodyum düzeylerini artırmaktadır. Tolvaptan (aquaretik, vasopressin 2 reseptör antagonisti) KY'nde hipervolemik hiponatremi tedavisinde ülkemizde yakın zamanda onay almıştır. Biz 46 yaşında dekompanse KY olan ve hiponatremisi için tolvaptan kullandığımız bir olguyu sunmak istiyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp yetersizliği, Hiponatremi, Tolvaptan

## Tolvaptan use in a Patient with Advanced Heart Failure and Hypervolemic Hyponatremia

### Summary

Patients with heart failure often develop hyponatremia owing to the activation of many neurohormonal systems leading to decrease of sodium levels. A large number of clinical studies have associated hyponatremia with increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Treatment options for hyponatremia in heart failure, such as water restriction or the use of hypertonic saline with loop diuretics, have limited efficacy. AVP-receptor antagonists increase sodium levels effectively and their use seems promising in patients with hyponatremia. Tolvaptan (an aquaretic, vasopressin 2 receptor antagonist) is recently approved for use in Turkey. It was approved for hypervolemic hyponatremia of heart failure. We report a 46 year old man who has heart failure. Tolvaptan was used for hyponatremia in this case.

**Key Words:** Heart failure, Hyponatremia, Tolvaptan

## Giriş

Hiponatremi serum sodyum konsantrasyonunun  $<135\text{meq/L}$ 'nin altında olması olarak tanımlanır ve kalp yetersizliği (KY) hastalarında oldukça sık görülen bir elektrolit bozukluğudur (%19-25).<sup>1</sup> Patogenezi multifaktoryeldir. Hiponatremi dekompanse KY nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda, kısa ve uzun dönemde kötü prognoz işaretidir.

Azalmış kardiyak debiye sekonder artmış nörohumoral aktivasyon ve vasopressin (AVP)'nin uygunsuz sekresyonu etyolojide en önemli rol oynayan faktördür. Vasopressinin uygunsuz salınımı volüm retansiyonu

ve hipervolemik hiponatremiye neden olmaktadır. KY hastalarında vasopressin düzeyleri (özellikle hiponatremisi olanlarda) sağlıklı bireylere göre 2-3 kat daha yüksek saptanmıştır.<sup>2</sup>

Hiponatreminin konvansiyonel tedavisinde sıvı kısıtlaması, hipertonic salin infüzyonu ve diüretikler kullanılmaktadır. Aquaretik ilaçlar olarak bilinen V2 reseptör antagonistlerinin (tolvaptan vb) diüretiklere oranla daha avantajlı özellikleri mevcuttur. Tolvaptan; selektif, non-peptid bir V2 reseptör antagonistedir. Toplayıcı kanallardaki V2 reseptörlerini bloke eder ve elektrolitsiz serbest su atılımını artırarak hipervolemi

semptomlarını azaltıcı ve hiponatremiyi düzeltici etki yaratır. Furosemid ile kıyaslandığında tolvaptan, renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltmadan idrar volümünü artırmaktadır.

Biz bu vakada dekompanse KY nedeni ile hospitalize edilen, hipervolemik hiponatremisi olan hastada tolvaptan kullanımı ile ilgili deneyimimizi sunmaktayız.

## Olgu Sunumu

Kırkaltı yaşında erkek hasta dekompanse KY nedeni ile Eylül 2013'te hospitalize edildi. Fonksiyonel kapasitesi NYHA IV olarak saptandı. Öyküsünde; 2006 yılında idyopatik dilate kardiyomyopati tanısı konmuş ve LVEF %28 olarak saptanmış olan hastaya 2 yıl önce biventriküler ICD implantasyonu yapılmış ancak fonksiyonel kapasitesinde belirgin iyileşme olmamış ve son 1 yıl içerisinde 4 defa dekompanzasyon nedeni ile hospitalize edilmişti. Son yatışında belirgin hipervolemisi olan hastada biventriküler KY klinik bulgu ve semptomları mevcuttu. Hastaneye başvuru kilosu 118 kg olan hastanın renal fonksiyonları normal ve transaminaz düzeyleri yüksekti (KY ile ilişkili olduğu düşünülür). Hastanın serum sodyum konsantrasyonu 126 meq/L olarak ölçüldü. İnotropik tedavi başlanan hastaya artan dozlarda intravenöz loop diüretik infüzyonu verilmesine rağmen anlamlı kilo azalması ve semptomatik iyileşme sağlanamadı. Hastanın kontrol serum sodyum düzeyinin 118 meq/L'ye giderek gerilediği saptanması üzerine medikal tedavisine 15 mg/gün tolvaptan eklendi. Tolvaptan tedavisi hastaya toplam 14 gün tek tablet olarak verildi. Bu süre boyunca hastanın aldığı çıkardığı sıvı miktarı, kilosu ve serum sodyum düzeyi günlük olarak yakından takip edildi. Tedavinin ilk dozundan itibaren idrar volümünde dramatik artış izlenirken, üçüncü gününden itibaren hastanın serum sodyum düzeyi yükselmeye, hipervolemisi azalmaya ve hiponatremiye bağlı bulantı semptomu gerilemeye başladı. 10 günlük tedavinin sonunda serum sodyum değeri 130 mEq/L düzeylerine yaklaştı. 14 günlük tedavi sürecinin sonucunda hastanın semptomlarında belirgin düzelleme, kilosunda başlangıca göre 14 kg gerileme olduğu gözlemlendi ve kontrol sodyum değeri 135 meq/L saptandı. Bununla beraber transaminaz düzeylerinin de normal sınırlara gerilediği gözlemlendi. Stabilizasyon süreci 45 gün süren hastanın, bu tedavi sonrasında fonksiyonel kapasitesi NYHA III olarak

gözlemlendi. Son 7 yıl boyunca KY seyri progresif olarak kötüleşmesi konusunda hasta ile görüşülerek, transplantasyon/LVAD gerekliliği tartışıldı. Hastanın stabilizasyonu sonrası pik VO<sub>2</sub> değeri 14 ml/kg/dk (beklenenin %46'sı) olarak ölçüldü. Sonrasında sağ kalp kataterizasyonu yapılan hastanın basınç ölçümleri gri zonda saptandı (Tablo 1) ve hastaya transplantasyon öncesi köprü olarak LVAD takılması planlandı.

Tablo 1: Sağ kalp kateterizasyon verileri

PCWP	38 mmHg
Pulmoner Arter	84/43/57 mmHg
Sağ Ventrikül	84/0/18 mmHg
Sağ Atriyum	18 mmHg
Kardiyak İndeks	1.76 lt/dk/m <sup>2</sup>
Trans Pulmoner Gradyent	19 mmHg
Pulmoner Vasküler Resistans	5,1 Wood

## Tartışma

Konjestif KY'nde etkin dolaşan kan hacminde azalma sonucunda artmış nörohormonal aktivasyon (RAAS, AVP ve norepinefrin salınımında artış) sonucunda sodyum ve su retansiyonu olmaktadır.<sup>3</sup> AVP salınımı toplayıcı tubullerden direkt su emilimini artırırken, RAAS ve norepinefrin proksimal tubulden su ve sodyum reabsorbsiyonunu artırmaktadır. Düşük serum osmolaritesine rağmen uygunsuz artmış olan AVP düzeyleri, bizim olgumuzda da görüldüğü gibi hipervolemik hiponatremiye neden olmaktadır. Nörohormonal aktivasyon derecesi KY derecesi ile korelasyon göstermekte olup, son dönem KY'nde hiponatremi oldukça sık görülmektedir.<sup>4</sup> Bu hastalarda konjesyon tedavisinde kullanılan diüretikler sodyum ekskresyonunu artırarak hiponatremiyi derinleştirmekte ve renin-norepinefrin sekresyonunu artırmaktadır.<sup>5</sup> Sodyum atılımını etkilemeden su diürezisi sağlayan aquaretikler olarak bilinen tolvaptan ve conivaptan gibi vasopressin reseptör antagonistleri bu özellikleri nedeni ile hiponatremik KY tedavisinde önemli rol oynayabilirler.<sup>6,7</sup> Bizim olgumuzda da idrar çıkışında belirgin artışa rağmen, hastanın kan basıncı stabil kaldı ve hemodinamik kollaps izlenmedi. Bu durum su diürezine bağlı serum osmolaritesinin artması ile üçüncü boşluktaki serbest sıvının intravasküler alana yer değiştirmesi ile açıklanabilir.

Akut ve kronik KY olan hastalarla yapılan çalışmalarda geleneksel tedaviye eklenen tolvaptanın hipo-

kalemi veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olmadan anlamlı bir volüm azalması sağladığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> KY olan 240 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar 30mg/gün tolvaptan ve plasebo ile randomize olarak karşılaştırılmış.<sup>9</sup> Bir yıllık oral tolvaptan tedavisi ile sol ventriküler remodeling ve volümleri üzerinde anlamlı fark saptanmaz iken mortalite ve hastaneye yatış oranları aktif ilaç alan grupta belirgin olarak daha düşük bildirilmiştir (p=0,027). Bu çalışmalar, KY olan hastalarda, tolvaptan ile vazopressin-V2 reseptör blokajının, güvenli-hızlı sıvı uzaklaştırmak ve kısa vadeli semptomları tedavi etmek için yararlı olduğunu göstermiştir.

Ancak KY hastalarında uzun süreli tolvaptan kullanımının morbidite ve mortaliteye etkisi konusunda yeterli veri yoktur.

ACTIV'in CHF çalışmasında 3 farklı tolvaptan dozu

(30, 60, 90 mg/gün) kullanılırken hastane-içi mortalite ve 60 günlük mortalite açısından tolvaptanın anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir.<sup>10</sup> Yine EVEREST çalışmasında standart tedaviye ilave edilen tolvaptanın, plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm ve KY için hastaneye yatış açısından anlamlı üstünlüğü bulunmamıştır.<sup>11</sup>

Sonuç olarak, dekompanse KY olan hiponatremik hastaların tedavisinde tolvaptan kullanımı, bizim olgumuzda da olduğu gibi, sistemik konjesyonun giderilmesi ve hiponatreminin düzeltilmesinde umut verici bir tedavi olarak görülmektedir.

Ancak vaptanların klinik etkinliğini ve iyi tolere edilebilirliğini gösteren pek çok çalışma olsa da, yüksek maliyet ve uzun dönem güvenilirliği konusunda yeterli veri henüz mevcut değildir.

## Kaynaklar

1. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Act 2003;337:169-172
2. Goldsmith SR, Gheorghide M. Vasopressin antagonistism in heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;46:1785-91
3. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994;23:1410-20
4. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia and hypomagnesemia Am Heart J 1994;128:564-74
5. Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2 receptor antagonistism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:F273-8
6. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist in patients with advanced heart failure. Circulation 2001;104:2417-23
7. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C SALT Investigators: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. N Engl J Med 2006;355:2099-211
8. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, et al. Tolvaptan Investigators. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. Circulation 2003;107:2690-6.
9. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. 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;49:2151-9.
10. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1963-71
11. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. JAMA 2007;297:1319-31.

## Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 03.11.2013

Kabul Tarihi: 24.12.2013

Yazışma Adresi: Demet Menekşe Gerede, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

e-posta: drmeneksegerede@yahoo.com