

Sirotik Hastalarda Hiponatreminin Patogenezi, Kliniği ve Tedavisi

Funda YAKARYILMAZ¹, Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Hiponatremi dekompanze sirotik hastalarda vücut sıvı homeostazındaki anormallikler nedeni ile sık görülür (1). Sirozlu hastalarda hiponatremi gelişimi yaklaşık 50 yıldan beri bilinmesine rağmen son birkaç yıl içinde klinik belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hiponatremi sirozlu hastalarda önemli prognostik faktördür (2). Vaptanlar, arjinin vazopressin (AVP) antagonist etkileri ile solütsüz serbest sıvı atılımını sağlayarak serum Na düzeyinde artışa neden olmaktadır (Tablo 1).

HİPONATREMİNİN TANIMI VE PREVELANS

Sirozlu hastalarda serum Na düzeyinin 130 ve altında olması hiponatremi olarak tanımlanır (3). Bununla birlikte vurgulamak gerekir ki; normal serum Na konsantrasyonu 135-145 mmol/L arasındadır. Sirozlu hastalarda hiponatremi prevalansı, Na <130 mmol/L, %21.6'dır. Eğer eşik değer olarak 135 mmol/L kullanılırsa bu değer %49.4'e kadar yükselmektedir.

Hiponatremi Tipleri

Sirozlu hastalarda iki tip hiponatremi gelişmektedir. Hipovolemik hiponatremi, hastalarda önemli miktarda ekstrasellüler sıvı kaybına, özellikle böbrekten (aşırı diüretik kullanıma bağlı overdiürez) veya gastrointestinal sistemden kayba bağlı olarak gelişmektedir. Bu durum hipovolemik hiponatremi olarak bilinmektedir ve karakteristik olarak düşük serum Na konsantrasyonu, plazma volüm kontraksiyonu,

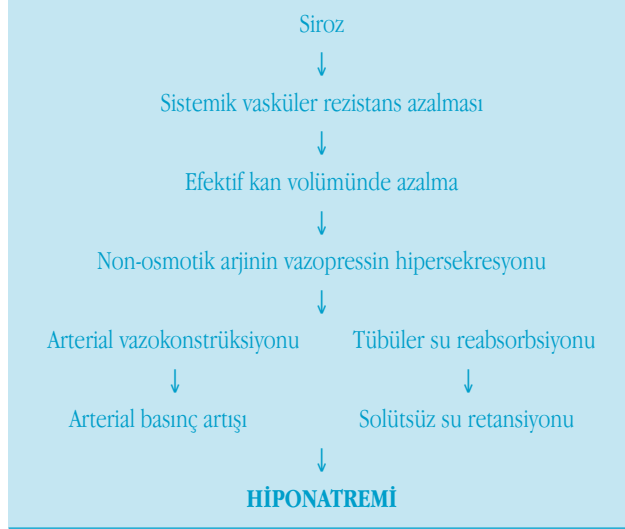
ödem ve asit yokluğu, dehidratasyon bulguları ve prerenal azotemi ile birliktelik gösterir. Serum osmolaritesinin hızlı düşüşünün beyin fonksiyonlarını etkilemesine bağlı olarak bu hastalarda hepatik ensefalopati sık gelişir. Çoğu sirozlu hastada görülen hipovolemik hiponatreminin tersine ekstrasellüler sıvı volümü ve plazma volümünün genişlediği ve asit/ödem tabloya eklendiği durumlarda hipervolemik hiponatremi görülür. Bu durum Na retansiyonu ile orantısız belirgin renal solütsüz su tutulumuna bağlıdır. Renal bozulma bu hiponatremi tipinde siktir, fakat şart değildir. Bu iki durum volüm yönünden belirgin olarak farklıdır. Hipovolemik hiponatremide gerçek plazma volümü azalmış ve aynı zamanda asitsiz ve ödemsiz total ekstrasellüler sıvı volümünde azalma gelişmiştir. Hipervolemik hiponatremide plazma volümü mutlak değerler itibarıyla artmış, fakat arteriel dolaşımdaki belirgin vazodilatasyona göre geri kalmaktadır, ki bu durum efektif arteriel hipovolemi olarak bilinir. Total ekstrasellüler sıvı volümü burada asit ve/veya ödemle artmıştır.

PATOGENEZ

Sağlıklı bireylerde, total vücut suyu günlük sıvı alımındaki belirgin değişikliğe rağmen dar limitler içerisinde düzenlenir. Homeostatik mekanizma su dengesinin sadece günlük su alımında değil daha büyük çaplı su alımındaki değişikliklerinde de dengelenmesini sağlamaktadır (genelde 1,5-3 lt/gün, daha büyük çaplı değişiklik 0.5- 20 lt/gün).

Su atılımındaki değişiklikler dakikalar içinde gelişir ve plazma osmolaritesindeki küçük değişiklikleri saptamak için hipotalamusta yerleşmiş olan intakt osmoreseptörler ve böbreklerden uygun değişikliklerin gerçekleşmesi için efektör mekanizmaların (AVP ve su kanalı aquaporin-2) varlığına ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Sirozlu hastalarda hiponatremi gelişimi



Sirozlu ve asitli hastalarda böbreklerin solütsüz su atma kapasitesi genellikle bozuktur. Bazı hastalarda solütsüz su ekskresyonundaki bozulma orta derecedir ve sadece su yüklem sonrası idrar volümü ölçülerek belirlenebilir. Bu hastalar suyu normal olarak elimine edebilir ve su alımı normal limitler içerisinde kaldığı sürece serum sodyumunu normal konsantrasyonlarda tutabilirler, fakat su alımı arttırıldığında hiponatremi gelişebilir. Diğer hastalarda bozukluğun şiddeti alınan suyu tuttıkları düzeyde yüksektir ve bu da hiponatremi ve hipoosmolariteye neden olur.

Hiponatremideki en önemli faktör sirotik hastalardaki sirkülatuar disfonksiyona bağlı nonosmotik hipersekresyona sekonder olarak nörohipofizden salınan artmış AVP sekresyonudur.

HİPONATREMİNİN KLİNİK BULGULARI

Hiponatreminin klinik tablosu hakkında bilgiler sınırlıdır, çünkü hiponatremi, genellikle ileri dönem karaciğer hastalığıyla birliktelik gösterir. Bununla birlikte hiponatremiye spesifik klinik belirteç bulunmamaktadır. Bu durum da hiponatreminin efektif tedavisinin olmamasına neden olur (Tablo 2).

HİPONATREMİDE TEDAVİ BASAMAKLARI

SU ve ELEKTROLİT DENGESİNDE ARJİNİN VAZOPRESSİN

Arjinin Vazopressin Sentez ve Salınımı

Arjinin vazopressin hipotalamusta paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda magroselüler nöronlarca üretilir. Bundan sonra AVP, nörofizinlerle inaktif kompleksler halinde supraoptik hipofizyal traktusta akson terminalleri ile taşınarak depolandığı posterior hipofize ulaşır. AVP salınımı hem osmotik hem de non osmotik stimuluara yanıt olarak AVP içeren sekretuar granüllerin egzozitozu ile sağlanır (4).

Ekstraselüler osmolaritede bir artış olduğunda hipotalamustaki osmoreseptör hücrelerdeki su osmotik dengeyi sağlamak üzere ekstraselüler alana geçiş yapar. Böylelikle ortaya çıkan hücre volümündeki azalma veya intraselüler osmolaritede artış ya da her ikisinin de birlikte olması AVP sentez ve salınımının artışı ile sonuçlanan bir dizi olaya neden olur. İnsanlarda AVP salınımı için eşik osmotik değer yaklaşık 280-290 mOsm/kg (280-290 mmol/kg)'dır. Bunun yanında serum osmolalitesinde her %1'lik artış AVP seviyesinde 2-4 katlık bir artışa yol açar (5).

AVP sentez ve salınımı aynı zamanda hipovolemi, hipotansiyon, çeşitli hipotalamik nörotransmitterler, nöropeptitler ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı non-osmotik stimuluslarla da arttırılabilmektedir. Asetil kolin, anjiyotensin II, histamin, bradikinin ve nöropeptit-Y gibi endojen ajanlar, morfin, nikotin, kemoterapötik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, anti-

Tablo 2. Hiponatreminin klinik bulguları

	HAFİF	ŞİDDETLİ
SSS	Fasikülasyon Hiperaktif tendon refleksleri Kafa içi basınç artışı	Konvülsiyon Refleks kaybı
KVS	Kafa içi basınç artışına bağlı TA ve nabız değişiklikleri	
Böbrek	Oligüri Anüri	
Doku	Tükürük ve gözyaşı artışı Deride gode bırakan ödem Sulu ishal	

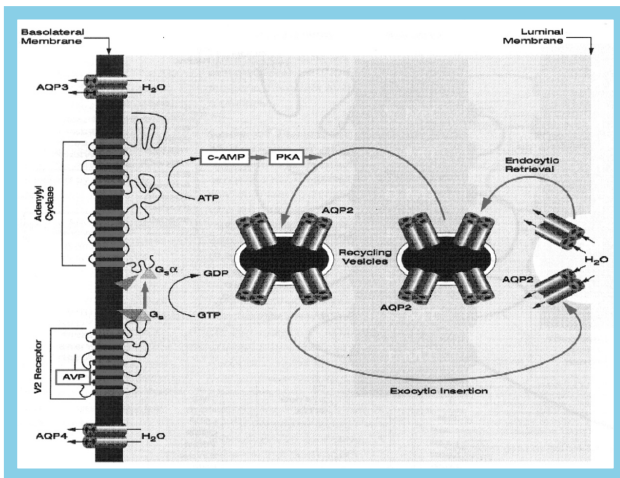
konvülzanlar, klofibrat ve klorpropamid gibi farmakolojik ajanlar, bulantı, kusma, ağrı ve hipoglisemi gibi klinik durumların da AVP sentez ve salınımında yer alabileceği ileri sürülmektedir.

Arjinin Vazopressin Reseptör Subtipleri

AVP etkilerini V1A (vasküler), V2 (renal) ve V1B (hipofiz), ki bu bazıları tarafından V3 olarak ta adlandırılmaktadır, adlı üç G-protein bağlı membran reseptörleri üzerinden gösterir. V1A reseptörleri damar düz kasları, böbrek, karaciğer, reproduktif organlar, dalak, adrenal korteks ve trombositlerde bulunur. V1A reseptörleri üzerinden ortaya çıkan vazokonstriksiyon, platelet agregasyonu ve hiperkoagülabilité gibi etkilerinin, AVP'nin potansiyel hipertansiyon patogenezi, kalp yetmezliği ve ateroskleroz gelişmesi üzerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (6). V2 reseptörleri primer olarak kortikal ve medüller toplayıcı kanalların bazolateral membranlarında, az miktarda da distal tübülde bulunmaktadır.

Dolaşımdaki AVP'nin G protein bağlı V2 reseptörlerine bağlanması ile adenil siklaz aktive olarak toplayıcı kanallardaki esas hücrelerin bazolateral membranlarında cAMP yapımını artırır ve buna bağlı olarak protein kinaz A aktive olur. AVP'nin aquaporin-2 su kanallarının yapımını artırması ve bunların luminal membranlara taşınmasını artırması ile hipertonic medüller interstisyuma su reabsorpsiyonu kolaylaştırır. AVP'nin V2 reseptörü üzerine fizyolojik rolleri arasında plazma tonisitesinin kan basıncını idamesi ve volüm regülasyonu sayılabilir (6) (Şekil 1).

V1B (veya V3) reseptörleri en çok anterior hipofiz kortikotrop hücrelerinde ve daha az olarak beyin, böbrek, pankreas ve



Şekil 1. Renal toplayıcı kanal hücreleri üzerinde AVP'nin etkisi

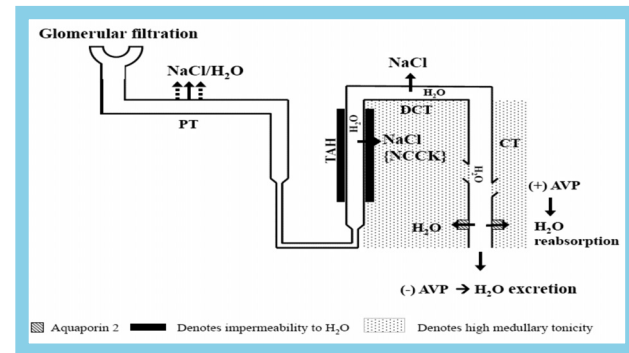
adrenal medullada bulunmaktadır. Fizyolojik şartlarda V3 reseptör aktivasyonu adrenokortikotropik hormon ve beta-endorfin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (6).

Su Homeostasında Arjinin Vazopressin-V2 Etkileşimi

Fizyolojik şartlar

Su homeostazı hücresel düzeyde osmotik aktif solütlere bağlı iken, total vücut su dengesi, susama merkezi ve renal su atılımı ile düzenlenir (7).

Renal serbest su ekskresyonu, hipertonic medüller interstisyum olan nefron dilüe edici segmentlerin bozulmamış olması ve toplayıcı kanallarda AVP aktivasyonunun olabilmesi için henlenin kalın çıkan kolu, yani nefron dilüe edici segmentinde Na-K-2Cl kotransportörü ile lümeden tuz ekstraksiyonu ile serbest su elde edilebilmesi gerekir. Bu dilüe edici segmentin kendine has su geçirgen olmama özelliği nedeni ile su, tuz transportunu izleyen luminal yüzeyden geçemez ve böylece intraluminal serbest su ortaya çıkmış olur. Suyun dışlandığı (taşınmadığı) tuz reabsorpsiyonu, idrar dilüsyonunun maksimuma çıktığı distal kıvrımlı kanallarda da devam eder. Lümente serbest su üretimi sürerken daha önceki nefron segmentlerinde tuz uptake'i medüller interstisyumun yüksek tonisitesini oluşturur ve devam ettirir. Toplayıcı kanallara gelen serbest su idrar akımıyla dışarı atılabilir ya da reabsorbe edilebilir. AVP ve hipertonic medüller bir interstisyum varlığında V2 reseptörleri aracılığı ile AVP, toplayıcı kanalların luminal yüzeyine aquaporin 2'nin taşınması ve ekspresyonunu artırarak suyun aktif ve etkin biçimde hipertonic interstisyuma emilimini sağlar. Toplayıcı kanallardaki AVP aracılı serbest su reabsorpsiyonu nihai idrar hacmini azaltır ve konsantre eder (Şekil 2). AVP'nin olmaması halinde dilüe edici segmentte üretilen serbest su atılır ve klinik olarak düşük osmolariteli yüksek idrar çıkışlı bir tablo şeklinde karşımıza çıkar (7).



Şekil 2. Renal serbest su emilimi

Disregüle Durum: Yüksek Arjinin Vazopressin ve Hiponatremi

Hipoosmolarite ile ilişkisiz olarak AVP'nin aşırı yapım ve salınımının söz konusu olduğu patolojik durumlarda ciddi su retansiyonu ve hiponatremi görülebilir (8).

Büyük çaplı volüm kaybı veya arteryel tansiyon düşüklüğünün söz konusu olduğu hipovolemik durumlarda AVP beklenileceği gibi artarak hem susamayı attırarak hem de renal su tutulumunu arttırarak volüm ve arteryel tansiyonu düzeltme yönünde etki gösterir. Bu durum da aşırı su tutulması, bununla birlikte kolaylıkla hiponatremiye yol açabilmektedir (9).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olgularında, etkili arteryel volümü idame ettirebilmek amacıyla venöz dolaşımdan arteryel dolaşıma kan hacmini etkili bir şekilde taşıyamayan kardiyak fonksiyon bozukluğunun olduğu durumlarda, kardiomyosit hipertrofisi ve V1A üzerinden vazokonstriksiyonu, V2 üzerinden renal su retansiyonunu sağlayabilmek üzere AVP yapımı artmaktadır. Kalp yetmezliğinde AVP artışının devam etmesi ile kısıtlanamayan serbest su alımı birleşince tabloya hipervolemi ve hiponatremi eklenir. Benzer şekilde periferik vazodilatasyon ve/veya düşük osmotik basınç nedeni ile arter basıncı düşük olan siroz veya nefrozlu hastalarda osmolariteden bağımsız olarak AVP durumunda progresif artış gelişebilmektedir. Serbest su alımı kısıtlanmazsa hipervolemi ve hiponatremi yüksek AVP'e bağlı renal serbest su reabsorbsiyonunun bir sonucu olarak gelişebilmektedir (10).

HİPONATREMİ İÇİN GELENEKSEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

AVP sekresyonunu inhibe ettiği anlaşılan ilk ajan etanol'dür. Hiponatremi tedavisinde etanolün tedavi potansiyeli eşlik eden çok sayıda tıbbi komplikasyonlar nedeniyle önerilmemektedir (11).

2005 öncesinde hiponatremili hastalarda tedavi seçenekleri sodyum desteği, su kısıtlaması, bazı olgularda da demeklosiklin, lityum ve loop diüretikler gibi farmakolojik ajanlardan ibaretti.

Hipovolemik hiponatremi için normal izotonik salin infüzyonu en etkili ve ilk seçilecek tedavi seçeneğidir. Normal izotonik solüsyonu (%0.9 NaCl) ile serbest su reabsorbsiyonu daha da artarak hastalarda mevcut hiponatremiyi daha da arttırabilir ve ciddi nörolojik sekele yol açabilir.

Hipervolemik hiponatremi gözlenen KKY, siroz veya nefrozlu olgularda izotonik solüsyon mevcut hiponatremiyi daha da arttırabilir. Su kısıtlaması övolemik ve hipervolemik hiponatremili olgularda diüretik verilsin ya da verilmesin yavaş bir yanıt ve bazen de ciddi hipovolemik komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Sıvı kısıtlamasının tolere edilemediği kronik hiponatremide demeklosiklin, renal medüller adenilat siklaz aktivitesini azaltarak serbest su atılımını indükleyebilmektedir. Demeklosiklin kullanımı; azotemi, fotosensitivite ve bulantı gibi yan etkiler ve değişken sonuçlar nedeni ile sınırlıdır. Ayrıca siroz ve böbrek yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir (12).

Manik depressif hastalarda sıkça kullanılan bir ajan olan lityum, kronik hiponatremi tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Etki mekanizmasının toplayıcı kanallarda aquaporin-2'nin azaltılması (ekspresyonunun geriletilmesi) yoluyla olduğu düşünülmektedir. Lityum'un uzun süreli kullanımını nefrotoksisite nedeni ile sınırlıdır.

Loop diüretikler renal serbest su yapımı ve geri emilimi inhibe etmek yoluyla övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde etkili olmaktadır. Ne yazık ki aşırı volüm deplezyonu ve yanıtın belirsiz olabilmesi nedeni ile uygulanması sorunludur (Tablo 3).

Hiponatreminin eldeki tedavi seçeneklerinin yan etkileri göz önüne alındığında doğrudan elektrolitsiz serbest su ekskresyonunu arttırabilen vazopressin reseptör antagonistleri ilaç sınıfı olarak klinisyenlerin büyük ilgisini çekmiştir. Vazopressin reseptör antagonistlerinin keşfi ile 'aquaretikler' deyimini 'diüretiklere' ek olarak ortaya atılarak bu kelime ile 'elektrolitsiz su atılımını' indükleyebildikleri vurgulanmıştır.

Arjinin Vazopressin Reseptör Antagonistleri (Vaptanlar)

Selektif V2 reseptörü bloke ederek böbrek toplayıcı kanalları üzerine etki gösterirler. Vaptanlar doz bağımlı olarak idrar volümünü arttırarak idrar osmolaritesinde düşme ve serbest su atılımında artmaya neden olur. Övolemik ve hipervolemik hiponatremide V2 reseptörleri üzerinden etki eden AVP reseptör antagonistleri (lixivaptan, tolvaptan ve satavaptan) klinik kullanım yönünden araştırılmaktadır. Oral bir V2 reseptör antagonisti olan lixivaptan'ın KKY, SIADH ve asiti olan sirozlu hastalarda serum Na konsantrasyonunu yükseltmede etkili olduğu gösterilmiştir. Tolvaptan, bir başka oral V2 reseptör antagonisti olup, çok sayıda çalışmayla değerlendirilmiş ve

Tablo 3. Hiponatremide geleneksel tedavi yaklaşımları

TEDAVİ	MEKANİZMA	KISITLAMALAR
Etanol	ADH sekresyonunun inhibisyonu	Alkolizm ile ilişkili yan etkiler
Na replasmanı	Total vücut sodyumunda artış	Volüm yüklenmesi
Su kısıtlaması	Renal reabsorbsiyon için azalmış su kullanımı	Yetersiz su alımı Volüm depleasyonu Akut tübüler nekroz
Demeklosiklin	Renal medüller adenilat siklaz aktivitesini azaltır	Fotosensitivite Azotemi Bulantı-kusma Renal yetmezlik ve sirozda kontrendike
Lityum	Aquaporin 2 downregülasyonu	Nefrotoksisite
Loop diüretikler	Renal serbest su yapımı ve reabsorbsiyonunu inhibe eder	Volüm depleasyonu Önceden bilinmeyen sonuçlar

KKY'li olgularda aquaresisi indüklediği ve serum Na konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. En son geliştirilen oral V2 reseptör antagonisti olan satavaptan'ın SIADH'lı ve sirozlu olgulardaki yeri klinik çalışmalarla değerlendirilmeye başlanmıştır. Günümüzde bütün bu ajanların etkin bir şekilde aquaresisi indükledikleri, elektrolitsiz serbest su atılımını artırarak hiponatremiyi düzelttikleri gösterilmiştir.

Bütün V2 reseptör antagonistlerine benzer şekilde conivaptan (V1/V2 reseptör antagonisti) hem övolemik, hem de hipervolemik hastalarda geniş çaplı araştırılmıştır. Günümüzde bununla birlikte conivaptan Amerika Birleşik Devletleri'nde övolemik ve hipervolemik hiponatremisi olan ve yatan hastalarda FDA tarafından onaylanan tek AVP reseptör antagonistidir.

Satavaptan

Selektif vazopressin V2 reseptör antagonistidir. V2 reseptörlerini bloke ederek idrar çıkışında artış, serum Na düzeyinde artma ve idrar Na düzeyinde azalmaya neden olur. P. Genes ve ark'larının yaptığı çalışmada sirotik ve hiponatremisi olan (serum Na <130 mEq/L) hastalarda satavaptan tedavisinin etkileri değerlendirilmiş. Çalışmaya alınan 110 sirotik ve hiponatremik hasta, çok merkezli, çift kör, randomize, kontrol gruplu çalışma ile değerlendirilmiş. Satavaptan (5 mg, 12.5 mg, 25 mg gün) ile plasebo karşılaştırılmış. Çalışmada hastalara satavaptan yanında 14 gün boyunca spironolakton 100 mg/gün verilmiş. Çalışmada sonlanım noktası asitli hastalar-

da serum Na seviyesinin kontrolü, kilo ve karın çevresi kontrolü imiş. Beş günlük tedavi sonrası değerlendirmede serum Na değeri plasebo alan grupta 1.3 ± 0.8 , satavaptan alan gruplarda 5 mg, 12.5 mg, 25 mg için sırasıyla 4.5 ± 0.7 , 4.5 ± 0.7 , 6.6 ± 0.9 ($p < 0.005$) olarak saptanmış. Serum Na düzeyinde artış (serum Na >135 veya 5 mmol/L) olanlar 5 mg, 12.5 mg, 25 mg alan gruplarda (%61, %54, %64) plasebo (%19) ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş ($p < %19$). Tedavi ile arteriyel kan basıncında ve serum kreatinin düzeylerinde belirgin değişiklik izlenmemiş. Plasebo alan gruba göre satavaptan alan hastalarda susuzluk hissi daha fazla gözlenirken her iki grupta görülen yan etkiler benzer olarak değerlendirilmiş. Sonuç olarak V2 reseptör blokörü olan satavaptan diüretik tedavisi altında sirozlu hastalarda hiponatremi tedavisinde etkili bulunmuş. Bu tedavi belki de hastalarda asit kontrolünde yararlı olabilir (13).

Lixivaptan

Oral V2 antagonisti olan lixivaptan renal su emiliminde (idrar volümünde artış) ve idrar osmolaritesinde azalmaya neden olur. Klinik çalışmalarda lixivaptan alan hastalarda serum Na konsantrasyonunda iyileşme, vücut ağırlığında azalma ve idrar volümünde artış gözlenmiştir. Lixivaptan ile plasebo çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada, kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda hiponatremi tedavisinde incelenmiş. Birinci sonlanım noktası lixivaptanın güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmakmış. Araştırmacı William Abraham, "Kon-

jestif kalp yetmezliğinde hiponatremi tedavisinde etkileri tatmin edicidir ve bu hastalarda tedaviyi kısıtlayıcı olan ilaca ulaşım güçlüğüdür.” “Lixivaptan ile bu hastalarda doğru serum Na düzeylerine ulaşılmıştır” (14) çıkarımında bulunmuştur.

Lixivaptan'ın SIADH'lu ve sirozlu hastalarda kullanımına yönelik yeni çalışmalar planlanmaktadır.

Conivaptan

Kimyasal yapı ve moleküler etki mekanizması

Conivaptan hidroklorür AVP'yi AVP reseptörlerine kompetitif ve geri dönüşümlü olarak (aktif alanları ile etkileşmeksizin) bağlanmak yoluyla inhibe eder. Conivaptan hem V1A hem de V2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlansa da radyoligand kompetisyon bağlama incelemeleri V2'ye V1A reseptörlerine göre 10 kat daha yüksek afinite ile bağlandığını göstermiştir. V2'ye olan yüksek afinitesi nedeniyle conivaptan asıl olarak V2 aracılı aquaretik etkisi nedeni ile kullanılmaktadır. V1A stimülasyonunun vazokonstriktif, mitojenik ve muhtemelen trombosit agrege edici etkileri olduğu düşünülürse, bunun inhibisyonunun, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalıkları olan KKY'li olgularda potansiyel olarak yararlı olabileceği kabul edilebilir. Tersine hipotansif hastalar ve sirotik hastalarda dilate splanknik yataklar ve varis kanamaları nedeni ile aynı V1A inhibisyonunun zararlı olabileceği düşünülmelidir. V1A inhibisyonları splanknik yatağın daha da dilate olması ve trombosit agregasyonunun bozulması ve varis kanaması komplikasyonlarını arttırabilir. Ciltteki vazodilatasyona bağlı hipotermi, riskli olgularda akılda tutulması gereken durumlardan biridir.

Farmakokinetik ve mekanizma

Conivaptan'ın farmakokinetiği sağlıklı kişiler, övolemik ve hipervolemik çeşitli durumlardaki hastalarda hem oral hem de i.v. formlarda incelenmiştir.

Terapötik aralıkta conivaptan yüksek oranda serum proteini-ne bağlı bulunmaktadır (%99). Karaciğer sitokrom P450 izozimi CYP3A4'ün hem substratı hem de potent inhibitörüdür. Conivaptan vücuttan esas olarak gastrointestinal sistemden, daha az olarak da üriner yoldan uzaklaştırılır. Altmış beş yaş üstü hastalarda renal ve hepatik bozukluğu olan hastaların tedavisinde ilaç klirensi yavaşlayacağından dikkatli olunmalıdır.

Conivaptan sitokrom P450 izozim CYP3A4 ile etkileştiklerinden bu enzim sistemi tarafından etkilenen veya bu enzim sisteminde etkilenen ilaçları kullananlarda çok dikkatli olmak ge-

rekir. Conivaptan'la birlikte verildiklerinde midazolam, simvastatin, amlodipin ve digoxin plazma konsantrasyonları artabilmektedir. CYP3A4'ün potent inhibitörleri olan ketokonazol, itrakonazole, klaritromisin, ritanovir ve indinavir gibi ajanların conivaptan ile birlikte verilmesi kontrendikedir. Kronik kullanımda potansiyel olarak ciddi ilaç-ilaç etkileşimi endişesi ile conivaptan sadece yatan hastalarda kısa süreli ve i.v. formda kullanılmaktadır.

Klinik etkinlik

Övolemik ve hipervolemik hiponatremide conivaptan

Hiponatremide conivaptanın aquaretik ajan olarak kullanımı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile araştırılmış. Ghali ve ark. 2006'da yayınlanmış olan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 21 merkezli (Birleşik Amerika, Kanada ve İsrail) çalışmalarında övolemik ve hipervolemik hipernatremili hastalarda oral conivaptan'ın etkinliğini değerlendirmişler. Çalışmaya 18 yaş ve üstü, serum Na düzeyi 115 ila 130 olan, plazma osmolaritesi 290 mOsm/kg'dan düşük olanlar ve ekstraselüler volüm kaybı olmayanlar alınmış. Hastalar 40 ve 80 mg conivaptan/gün, 2 kez ve beş gün olacak gruplar olarak ayrılmış. Sıvı alımı 2 litre ile sınırlandırılmış. Çalışmaya alınan 74 hastanın yaş ortalaması 69.3 imiş (range 34-94). Hiponatremi saptanan hastalarda kronik pulmoner obstrüktif hastalık (%4.2), malignite (%11.3), idiopatik (%21.0), KKY III ve IV (%45) ve diğer (%22.5) imiş. Randomizasyon sonuçları 23, 24 ve 27 hasta plasebo, 40 ve 80 mg/gün. Başlangıç Na değerleri 123 ± 4.1 , 125 ± 3.5 ve 125.4 ± 4.0 mEq/L olarak belirlenmiş. Sonuç olarak her üç grup karşılaştırıldığında efektif su klirensi 5 gün boyunca her iki conivaptan grubunda da plaseboya göre belirgin yüksek bulunmuş. Her iki conivaptan grubunda aquaresiste artış ve idrar osmolaritesinde düşme plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin yüksek olarak bulunmuştur (15).

Güncel kullanılabilir çalışmalar, KKY'li olan övolemik ve hipervolemik hiponatremili hastalarda kısa dönem kullanımı teşvik eden etkili su atılımı sağlamıştır. Bununla birlikte coniv-

Teorik olarak sirotik hastalarda vaptanlar tedavisinde kaygı verici noktalar

- Negatif sıvı dengesine bağlı hipernatremi
- Na konsantrasyonunda hızlı artışı
- Renal yetmezlik (intravasküler volüm eksikliği)

vaptan yetersiz veri ve net olmayan güvenlik sorunlarından dolayı rutin tedavide önerilmemektedir.

Sirozda conivaptan

Önceki tartışmalarda, sirozlu hastalarda conivaptan kullanımı uygun bulunmamıştır, çünkü V1A inhibisyonu ile splanknik vazodilatasyon ve platelet agregasyonu üzerine etkileri ile varis kanamasına neden olabilir. Sadece V2 ya da rölatif saf V2 reseptör antagonistlerinin kullanımı yararlı olabilir.

Arjinin Vazopressin Reseptör Antagonistlerinin Klinik Etkinlikleri

Kısa dönem etkileri

Kısa süreli kullanımda hastalarda idrar volümünde artış, idrar osmolaritesinde azalma, serbest su atılımında artışa neden olmuştur. İdrar Na atılımında belirgin değişikliğe neden olmamıştır. Doz bağımlı olarak idrar volümü üzerine etkisi ilaç alımından 1-2 saat sonra başlayıp 4-12 saate kadar uzamıştır. Ancak çalışmada kişisel farklılıklar gözlenmiştir.

Bu zeminde, sonraki çalışmalarda tedavi seçenekleri (lixivaptan, tolvaptan ve satavaptan) hiponatremik hastalarda serum Na düzeylerinde etkili düzelmeye sağlamıştır. Serum Na düzeyindeki yükseklik tedavinin ilk günlerinde ve 2-7 mmol/L olarak kaydedilmiş. Normal serum düzeylerine %27-54 hastada ulaşılmıştır. Bununla birlikte 1/3 hastada serum Na düzeyinde 5 mmol/L yükselme izlenmiştir.

Kısa süreli çalışmalarda renal fonksiyon, dolaşım fonksiyonu ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu üzerine dikkati çeken, belirgin etki gözlenmemiştir.

Uzun dönem etkileri

Satavaptan kullanılarak yapılan çalışmada serum Na düzeyi üzerine etkileri ve beraberinde diüretik tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Esas bulgu tedavinin ilk gününde elde edilen Na düzeyinin 1 yıldan uzun süre korunmasıdır. Her ne kadar bu sonuçlar özendirici olsa da sirozlu hastalarda hiponatremi tedavisinin uzun dönem etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Yan etkiler

Sirotik hastalarda en sık yan etki susuzluk hissidir. Rando-mize çift kör bir çalışmada susuzluk hissi vaptan tedavisi alan %29 hastada gözlenmiştir (16).

Kısa dönem çalışmalarda hipernatreminin (Na 145 mmol/L ve üzeri) tedavi alan hastaların %2-4'ünde geliştiği saptanmıştır. Yüksek riskli olan hastalarda ensefalopati (alternan mental durum) ve idrar kaybını yeterli miktarda sıvı ile telafi edemeyenlerde hipernatremi gelişebilmektedir. Bu durumda vaptanların kullanımı gerekli ise sıkı serum Na konsantrasyon takibi gerekmektedir. Bu nedenle vaptanları hasta normal mental duruma dönene kadar kullanılmamalıdır.

En önemli kaygı verici durum serum Na konsantrasyonunun hızlı yükselmesi ve bunun neden olabileceği nörolojik, özellikle santral pontin myelinolizis, rahatsızlıktır. Serum Na artışı 8 mmol/L/gün'den düşük olmalıdır. Santral pontin myelinolizis ile yapılan çalışmalarda hiç karşılaşmamıştır. Bununla birlikte vurgulanan en önemli nokta hastanelerde tedavi alan hastalarda tedavinin ilk gününden serbest su alımı ve takibinde katı araştırma protokolü uygulanmasıdır. Günlük serum konsantrasyonuna göre eğer Na düzeyinde 8 mmol/L/gün artış olmuştursa tedavi kesilmiştir. Sonuçta kısa süreli çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında vaptan tedavisi alan hastalarda renal yetmezlik açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmada hastalara verilen tedavinin kısa dönemli olması önemlidir.

Bu ilaçların çok güçlü etkilerinin olduğu akıldan bulundurulmalıdır. Güçlü etki ile kısa sürede idrar volüm artışı ve önemli ekstraselüler sıvı geçişine neden olabilirler, bu nedenle tedaviye başlarken ve doz artırımlarında klinik ve analitik olarak hastalar gözden geçirilmelidir.

Arjinin vazopressin reseptör antagonistlerinin sirozlu hastalarda potansiyel yararlı etkileri

Tedavi ile sirotik hastalar normal su içebilir, böylece sıvı kısıtlamasından kaçınılır.

Vaptan tedavisi ile diüretik alan hastalarda gelişen hiponatremi engellenir.

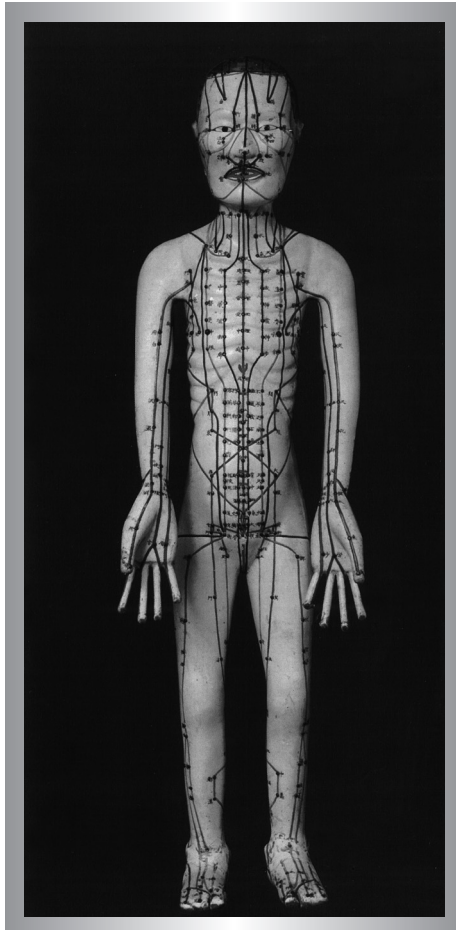
Hiponatremi hepatik ensefalopatiye neden olabilir. Serum Na konsantrasyonunun yükseltilmesi ile bu komplikasyonun gelişme riski azaltılmış olur.

Hiponatreminin önlenmesi ile sirozlu hastalarda hayat kalitesi artar.

Karaciğer transplant bekleyen hastalarda transplant öncesi Na düzeyinin normale gelmesi ile transplant sonrası gelişebilecek nörolojik komplikasyonların sıklığı azalır.

KAYNAKLAR

1. Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. Disease of the Kidney & Uriner tract. Vol 3. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2179-205.
2. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology 2004;40:802-10.
3. Gines P, Berl T, Bernrdi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis; from pathogenesis to treatment. Hepatology 1998;28:851-64
4. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. Clin Endocrinol 2003;58:1-17.
5. Dunn FL, BrennanTJ, Nelson AE, et al. The role of blood osmolarity and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 1973;52:3212-9.
6. Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, et al. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:175-202.
7. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17:471-503.
8. Baylis PH. The sendrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:195-9.
9. Hew-Butler T, Almond C, Ayus C, et al. Exercise-associated hyponatremia (EAH) consensus panel. Clin J Sport Med 2005;15:208-13.
10. Cardenas A, Arroya V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;7:607-22.
11. Berl T. Treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and the emergence of vasopressin antagonists for hyponatremic disorders. Nephrologyprounds.org May 2007, URL.
12. Robben JH, Knoers NV, Deen PM. Cell biological aspect of vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes isipidus. Am J Physiol Renal Physiol 2006;291:F257-70.
13. Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia. J Hepatol 2007;46:90A.
14. Abraham M. Congestive heart failure and cardiokine initiate phase III clinical trial for lixivaptan in congestive heart failure patients with hyponatremia. Heart Disease Weekly. Atlanta 2008;May:115.
15. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JF, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2145-52.
16. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D; HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. Hepatology 2008;48:204-13.



ESKİ ÇİN

Japonişi kağıt kukla (1880) Çin akupunktur metodolojisinin adaptasyonunda 660 çeşit tedavi noktasının tespiti için kullanılmış. Japonlar bu noktaları aynı zamanda moksabasyon için de kullanıyorlardı. Peabody Museum, Salem