

## Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Tolvaptan'ın Erken Dönemde Hiponatremi Üzerindeki Etkinliği ve Güvenliği

Ahmet UYANIKOĞLU<sup>1</sup>, Çiğdem CİNDÖĞLU<sup>2</sup>, Süleyman SARI<sup>2</sup>

### Öz

**Amaç:** Siroz ve kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremi sık görülen bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmada bir vazopressör V2 reseptör antagonisti olan tolvaptan'ın sirotik hastalarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda serum sodyum (Na<sup>+</sup>) değeri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2018–Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Kardiyoloji kliniklerinde takip edilen, hiponatremi nedeniyle tolvaptan verilen 59 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara 15 mg tolvaptan verildikten sonra 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan 59 hastanın 41'i (%70) kalp yetmezliği, 18'i (%30) siroz hastasıdır. Hastaların 35'i (%59) kadın, 24'ü ise (%41) erkektir. Siroz hastalarında 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (dağılımı sırasıyla 113–128, 120–134, 118–138) mEq/L olup, 3. ve 5. günlerde Na<sup>+</sup> anlamlı olarak yükselmiştir ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.0166$ ). Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111–143, 124–142, 123–146) mEq/L olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken ( $p < 0.0166$ ), 3 ve 5.gün arası Na<sup>+</sup> düzeyi anlamlı olarak yükselmemiştir ( $p > 0.587$ ). Tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki ve hipernatremi gelişmemiştir.

**Sonuç:** Tolvaptan sirozlu hastalarda, Na<sup>+</sup>'yı başlangıç değerine göre 3. ve 5. günde anlamlı olarak arttırmıştır. Kalp yetmezliğinde ise Na<sup>+</sup>'yı 3. günde anlamlı yükseltirken 3.ve 5.gün arasında anlamlı düzeyde yükselme sağlamamıştır. Tolvaptan sirotik ve kalp yetmezliği olan hiponatremik hastalarda erken dönemde etkili ve güvenlidir.

**Anahtar kelimeler:** Siroz, Kalp yetmezliği, Tolvaptan, Hiponatremi

## Efficacy and Safety of Tolvaptan on Hyponatremia in Patients with Cirrhosis and Heart Failure

### Abstract

**Objective:** Hyponatremia is a common electrolyte disorder in patients with cirrhosis and heart failure. In this study, it was aimed to investigate the effect of tolvaptan, a vasopressor antagonist, on serum sodium (Na<sup>+</sup>) value in hyponatremic cirrhotic and heart failure patients.

**Material and Methods:** 59 patients who were followed up in Harran University Medical Faculty Hospital, Gastroenterology and Cardiology clinics between January 2018–June 2020 and given tolvaptan due to hyponatremia were evaluated. After giving 15 mg of tolvaptan to patients, Na<sup>+</sup> values at 0, 3rd and 5th days were examined.

**Results:** A total of 59 patients, 41 (70%) had heart failure, 18 (30%) had cirrhosis. 35 (59%) of the patients were female and 24 (41%) were male. Na<sup>+</sup> values at 0., 3., and 5 days in patients with cirrhosis are 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (distribution 113–128, 120-134, 118-138, respectively) and 3rd and 5th days increased as meaning ( $p < 0.000$ ,  $p < 0.0166$ ). Na<sup>+</sup> values

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye.

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye.

Yazışma Adresi: Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU, <sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa-Türkiye. Tel: +905052281375 e-posta: ccindoglu@gmail.com ORCID ID: 000-0002-1805-6438

Geliş Tarihi: 3 Eylül 2020, Kabul Tarihi: 09 Haziran 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK\_v04i2003

at 0, 3rd and 5th days in patients with heart failure are  $128.68 \pm 7.32$ ,  $133.43 \pm 4.61$ ,  $132.77 \pm 5$  (distribution is 111-143, 124-142, 123-146, respectively) and on day 3 while  $\text{Na}^+$  increase was significant ( $p < 0.0166$ ),  $\text{Na}^+$  increase value between 3rd and 5th days did not increase significantly ( $p > 0.587$ ). Serious adverse effects and hyponatremia that would require discontinuation of treatment have not developed.

**Conclusion:** In cirrhotic patients with tolvaptan,  $\text{Na}^+$  increased significantly according to baseline on the 3rd and 5th days. In heart failure patients,  $\text{Na}^+$  significantly increased on the 3rd day, but did not increase significantly between the 3rd and 5th days. Tolvaptan is effective and safe in the early period in patients with hyponatremic cirrhotic and heart failure.

**Keywords:** Cirrhosis, Heart failure, Tolvaptan, Hyponatremia

## Giriş

Hiponatremi yatan hastalarda en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Akut ciddi hiponatremi hayatı tehdit eden bir durum olabilir. Bununla beraber hafif ve kronik hiponatremi de sağlığı olumsuz etkileyebilir (yürüyüş bozuklukları, dikkat eksikliği, düşme, kırıklar ve kemik kaybı gibi) ve ölüm riskini arttırabilir. Hiponatreminin nedeninin kesinleştirilmesi çok önemlidir, çünkü uygun tedavi stratejisi, doğru tanıyla ilişkilidir. Vaptanların hiponatremi tedavisindeki önemi gittikçe artmaktadır (1). Tolvaptan Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa Birliği'nde hiponatremi için onaylanmış, oral, selektif vazopressin V2-reseptör antagonistidir (2). Son yıllarda hiponatremi tedavisinde tolvaptanın kullanılmaya başlanması, ana terapötik yeniliği oluşturmuştur. Tolvaptanın uzun süre kullanılması güvenlidir ve hastanede yatış süresinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Hiponatremi ileri evre sirotik hastaların, sık komplikasyonlarındandır. Sirotik hastada hiponatremi iki tiptir; hipovolemik ve hipervolemik (dilüsyonel) hiponatremi. Hipervolemik hiponatremi en yaygın görülen tiptir ve böbrek kapasitesinin bozulması sonucu gelişir. Su tutulmasına neden olan anahtar mekanizma, ileri sirozlu hastalarda mevcut etkili arteriyel kan basıncındaki düşmeye sekonder, vazopressinin hipersekresyonudur. Hipervolemik hiponatremi sirotik hastalarda artmış morbidite ve mortalite ve nakil sonrası komplikasyonlarla da ilişkilidir. Sirozda hipervolemik hiponatremi tedavisi sıvı kısıtlaması üzerine oturtulmuştur. Vaptanlar,

oral selektif vazopressin V2-reseptör antagonistleri olup, özellikle tolvaptan; sirozda hipervolemik hiponatremi tedavisinde farmakolojik olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte sirozdaki etkinliği ile ilgili bilgiler halen azdır ve yüksek dozda karaciğer hasarını indüklemeye potansiyeli ile ilgili uyarılar yapılmaktadır (4).

Tolvaptanın hepatik ödemi olan karaciğer sirozlu hastalarda etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Gerçek yaşam verileri tolvaptanın hepatik ödem tedavisi için yararlı bir seçenek olduğunu göstermiştir (5). Asit ileri dönem sirozun majör komplikasyonlarından biridir. Tolvaptan tedavisine yanıtın, asitle komplike siroz hastalarında beklenen yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu ön bulguların, doğrulması ve daha fazla araştırılması gerekmektedir (6).

Vazopressin antagonisti olan tolvaptan, sistolik kan basıncını ve kan hacmini azaltarak ön ve arka yükü azalttığı için, kalp yetmezliği tedavisinde de önerilmektedir. Ayrıca ileri akut kalp yetmezliğinde özellikle sistolik disfonksiyonu olan ve başvuruda böbrek yetmezliği olan hastalarda tolvaptanın böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini önlediği gösterilmiştir (7). Kalp yetmezliğinde erken tedavi fazında tolvaptan eklenmesinin, sıvı retansiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (8). Bu çalışmada kalp yetmezliği ve siroz tanılı, hiponatremi nedeniyle tolvaptan verilen hastalar retrospektif olarak taranarak, tolvaptanın erken dönemde serum sodyum ( $\text{Na}^+$ ) değeri üzerindeki etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif ve kesitsel tiptedir. Çalışma için Ocak 2018-Haziran 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji ve Kardiyoloji kliniklerinde takip edilen, gelişinde veya yatışı sırasında hiponatremi gelişen ve tedavide tolvaptan verilen hastaların kayıtları sistemden taranıp retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hiponatremisi olup tolvaptan verilmiş olan 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelik, malignite ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tolvaptan (15 mg) verilen hastaların 0., 3. ve 5. günlerdeki serum Na<sup>+</sup> değerleri incelenip, tolvaptanın Na<sup>+</sup> üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 20 paket programı kullanılmıştır. Hasta verilerinin analizi için ortalama standart sapma, yüzdeler kullanılarak dağılımları incelenmiştir. Na<sup>+</sup> değerlerindeki değişimlerin istatistiki olarak anlamlılıklarını değerlendirmek için bağımlı gruplarda *t*-testi kullanılmıştır. Çalışmada Harran Üniversitesi'nden hasta kayıtlarının kullanılması için kurum izni ve etik kurul onayı alınmıştır (02/06/2020 tarih ve E.19703 sayılı karar).

## Bulgular

Toplam 59 hastanın 41'i (%70) kalp yetmezliği, 18'i ise (%30) sirozdur. Hastaların 35'i (%59) kadın, 24'ü (%41) erkek, yaş ortalaması 67.06 ± 13.35, yaş dağılımı 21-89 arasındadır.

Sirozlu olguların tamamı dekompanse karaciğer sirozu, Meld skoru ortalama 22.22 ± 3.87 (dağılımı 14-29), Child Pugh skoru

10.22 ± 1.55 (dağılımı 7-13) bulunmuştur. Siroz hastalarında 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 120.94 ± 3.88, 125.94 ± 4.20, 128.61 ± 5.58 (dağılımı sırasıyla 113-128, 120-134, 118-138) mEq/L olup, 3. ve 5. günlerde Na<sup>+</sup> anlamlı olarak yükselmiştir (*p*<0.0001, *p*<0.0166).

Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111-143, 124-142, 123-146) mEq/L olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken (*p*<0.0166), 3 ve 5. gün arası Na<sup>+</sup> artış değeri anlamlı olarak yükselmemiştir (*p*>0.587) (Tablo 1). Tedavi sırasında ve sonrasında hiçbir hastada hipernatremi (serum Na<sup>+</sup>>150 mEq/L) gelişmemiştir. Tolvaptan verilen hastalarda bu ilaca bağlı olduğu düşünülen ve ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi yan etki saptanmamıştır.

## Tartışma

Siroz ve kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatremi sık görülen ve düzeltilebilir bir elektrolit bozukluğudur. Bu çalışmada tolvaptanın sirotik hastalarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda erken dönemde serum Na<sup>+</sup> değeri üzerindeki etkinliği ve olası yan etkisi olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kinugawa ve ark. yaptıkları çalışmada tolvaptanın klinik etkinliği ve güvenliği büyük ölçekli bir analizle doğrulanmıştır. 7.5 mg dozun, 15 mg doz kadar etkili olduğu ve daha güvenli bir profile sahip olduğu gösterilmiştir. Tolvaptana yanıt

**Tablo 1.** Tolvaptanın Siroz ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Na<sup>+</sup> Üzerindeki Etkinliği

	Sodyum (Na <sup>+</sup> ) mEq/L			<i>p</i> <sup>1</sup>	<i>p</i> <sup>2</sup>
	0.gün	3.gün	5.gün		
<b>Siroz</b>	120.94 ± 3.88 (113-128)	125.94 ± 4.20 (120-134)	128.61 ± 5.58 (118-138)	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0166</b>
<b>Kalp Yetmezliği</b>	128.68 ± 7.32 (111-143)	133.43 ± 4.61 (124-142)	132.77 ± 5 (123-146)	<b>&lt;0.0166</b>	<b>&gt;0.587</b>

*p*<sup>1</sup>: 0. ve 3.gün arası değerlendirme, *p*<sup>2</sup>: 3. ve 5. gün değerlendirilmesi

verenlerde tüm nedenlere bağlı mortalitede düzelme olduğu ileri sürülmüştür (9). Bizim hastalarımıza günlük 15 mg oral tolvaptan verilmiş ve ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi yan etki saptanmamıştır.

Tolvaptanın etkileri ile ilgili birkaç kısa vadeli öngörüler bildirilmiş olsa da, uzun dönem sağ kalıma etkileri ile ilgili faktörler belirsizdir. 459 hepatik ödemli hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, 407 tolvaptan alan, 266 erkek, 141 kadın, ortalama yaş 68 (28-93 yaş) hastadan %59.7'sinde kısa dönemde cevap alınmıştır. Bu çalışmada tolvaptana kısa süre yanıtın 1 yıllık sağ kalım oranlarını iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. Sirotik hastaların değerlendirildiği bu çalışmalarda hastaların yaş ortalaması, bizim hastalarımızın yaş ortalamasına benzer olup, cinsiyet dağılımı olarak çalışmamızda kadın oranı (%59) bu çalışmaların aksine daha yüksektir. Her iki çalışmada tolvaptanın kısa süreli etkilerinin yanı sıra uzun dönem sonuçları da değerlendirilmiştir, ancak çalışmamızda sadece kısa dönem  $\text{Na}^+$  değeri üzerine etkinliği çalışılmıştır. Hepatik ödemi olan sirotik hastada prognoz kötüdür. Tolvaptan, dekompanse sirozlu hastalarda asit dahil hepatik ödemi iyileştirir. 84 sirozlu hastada tolvaptan tedavisine cevabın değerlendirildiği bir başka çalışmada, hastaların 55'inde (%65.5) cevap alındığı, ortalama 2.52 kg kilo azalması sağladığı gözlenmiştir. Tolvaptana cevap verenler ve vermeyenler arasında ortalama sağ kalım farkı olmamakla birlikte, yanıt veren ve 3 ay içerisinde yeniden alevlenmeyen hastalar, yanıt vermeyenlere göre daha uzun ortalama sağ kalım göstermişlerdir. Sonuç olarak dekompanse sirozlu hastalarda erken yanıt değil, kalıcı yanıtın hasta sağ kalımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10.11). Bir diğer çalışmada tolvaptan tedavisinin hastaların %63.8'inde serum  $\text{Na}^+$  değerlerini düzelttiği, buna karşın plasebo kullananlarda bu oranın sadece %36.2 olduğu gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Altı aylık hayatta kalma oranı plasebo kolunda %68.97 iken, tolvaptan alan hastalarda %89.94

( $p<0.05$ ) olarak saptanmıştır. Tolvaptan tedavisi alan hastalarda 6 aylık takipte, serum  $\text{Na}^+$  değerleri %81.32 kararlı düzeyde iken, buna karşın plasebo kullananlarda bu oran sadece %24 ( $p<0.05$ ) saptanmıştır. Bu çalışmayla tolvaptanın hiponatremisi olan dekompanse sirozlu hastaların çoğunda kısa süreli sağ kalımı arttırdığı ve serum  $\text{Na}^+$  düzeyini düzelttiği gösterilmiştir (12). Tolvaptanın hepatik asitli hastalarda vücut su tutulumu ve hiponatremide sağ kalıma etkisi ile ilgili başka bir çalışmada 2007 ve 2017 arası, diüretik kullanan (furosemid, spironolaktone veya tolvaptan) 628 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tolvaptan kullanan ( $n=278$ ) ve kullanmayan ( $n=350$ ) iki grup karşılaştırılmıştır. Tolvaptan grubunda sağ kalım oranı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.005$ ), tolvaptanın sağ kalım üzerinde bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (hazard ratio 0.721,  $p<0.001$ ). Bu çalışma tolvaptanın hepatik asitli hastaların prognozunu iyileştirebileceğini göstermiştir (13). Literatürde asidi olan sirotik hastalarda genel olarak tolvaptanın erken dönemde hiponatremiyi düzelttiği, kilo kaybını azalttığı gösterilmiştir. Her ne kadar veriler sınırlı olsa da sağ kalımı iyileştirdiğine dair sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tolvaptanın sadece kısa dönem hiponatremiye etkisi araştırılmış, tolvaptan sonrası  $\text{Na}^+$  değerlerinde başlangıç değere göre anlamlı düzelme saptanmıştır.

Refrakter asit de dekompanse sirozun önemli komplikasyonlarından biri olup, artmış mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Siroz ve asiti olan 9 çalışmadan derlenmiş 736 hastalık seride tolvaptana cevabın genel sağ kalımın iyileşmesi ile belirgin bağlantılı olduğu gösterilmiştir (hazard ratio %0.42, 95 CI [0.31-0.58]). Bu meta-analiz siroz ve refrakter asit olan hastalarda tolvaptan cevabının prognostik rolü olduğunu desteklemektedir (14). Sirozlu hastaların sağ kalımı için böbrek fonksiyonunun korunması önemlidir. Tolvaptan tedavisi sırasında diüretik dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır (15). Tolvaptanın

inefektif veya yetersiz etkide olduğu böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda diüretiklerin dozunun azaltılması etkili olabilir, ayrıca yüksek dozda diüretiklerin neden olduğu böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeyi önleyerek, karaciğer sirozu olan hastaların sonuçlarını iyileştirebilir (16). Çalışmamızda tolvaptan tedavisi sırasında ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki ve hipernatremi saptanmamıştır.

Vazopressin reseptör antagonistleri, akut dekompanse ve kronik kalp yetmezliğinin tedavisi için yeni bir terapötik sınıfı temsil etmektedir. Son yirmi yılda, birkaç büyük randomize kontrollü klinik çalışma, akut veya dekompanse kronik kalp yetmezliği tedavisine eklenen vazopressin reseptör antagonistlerinin yararlarını ve risklerini araştırmıştır. Yayınlanmış çalışmaların çoğu, tolvaptanı hastanede yatan kalp yetmezliği tanımlı hastaların tedavisi için kullanmıştır. Birincil hedefler olarak tolvaptanın; diürez, serum Na<sup>+</sup> düzeyleri ve kısa/uzun vadeli klinik sonuçlar üzerindeki genel etkilerine odaklanılmıştır (17). Tolvaptan hemodinamik stabil olmayan kalp yetmezliği hastalarında güçlü diüretik etkilidir. Akut dekompanse kalp yetmezliği ve aort stenozu olan hastalarda düşük doz tolvaptanın güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (18). Tolvaptan semptomatik konjesyonu ve hiponatremisi olan hastalarda da etkili bir tedavidir. Sürekli akışlı sol ventriküler destek cihazı (*Continuous-flow left ventricular assist devices* -LVADs) kullanan hastalarda, etkinliği ile ilgili yapılan çalışma şöyledir. Toplam 217 ardışık LVAD'lı hastadan tolvaptan kullanan yaş ortalaması 46 ± 14 ve 14' ü erkek olan 20 hasta çalışmaya alınmış, ortalama 4 (1-8) gün tolvaptan kullanılarak değerlendirilmiş; tolvaptan kullanımı sonrasında öncesine göre, idrar çıkışı 2.623 ± 1.109 mL/gün'den 4.308 ± 1.432 mL/gün'e artmış ( $p<0.001$ ) ve tolvaptan tedavisi sonrası serum Na<sup>+</sup> 127 ± 3'den 133 ± 3 mEq/L'e ( $p<0.001$ ) artmış olduğu gözlenmiştir. Hiçbir hastada hipernatremi (serum Na<sup>+</sup>>150 mEq/L) gelişmemiş ve 90

günlük mortalite, tolvaptan kullanmayan grupla benzerlik göstermiştir ( $p=0.918$ ). Sağ kalımdan bağımsız yeniden hastaneye yatış oranlarının da benzer olduğu görülmüştür ( $p=0.751$ ). Sonuç olarak tolvaptanın LVAD implantlı kalp yetmezliği olan hastalarda kısa süreli kullanımının diürez ve hiponatreminin düzeltilmesinde güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (19). Akut dekompanse kalp yetmezliğinde konjesyonu düzeltmek için kullanılan diüretikler böbrek fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olmaktadır. Tedaviye tolvaptanın eklenmesinin bu kötüleşmeyi ve mortaliteyi azaltmadığı, ancak kilo kaybında artış ve hiponatreminin düzeltilmesine katkısı olduğu gösterilmiştir (20). Akut kalp yetmezliğinde tolvaptan ile ilgili başka bir çalışmada serum Na<sup>+</sup>'nın erken artırılması ve bu amaçla tolvaptanın erken başlanması yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (21). Tolvaptanın kalp yetmezliğinde etkinlik ve güvenliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (22). Kalp yetmezliğinde tolvaptanın sağ kalıma etkisi ile ilgili siroz hastalarındaki kadar olumlu sonuçlar bildiren araştırma yoktur. Ancak tedavide yerini almaktadır. Bizim hastalarımızın %70'ini kalp yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda 0., 3. ve 5. günlerdeki Na<sup>+</sup> değerleri sırasıyla 128.68 ± 7.32, 133.43 ± 4.61, 132.77 ± 5 (dağılımı sırasıyla 111-143, 124-142, 123-146) olup, 3. günde Na<sup>+</sup> artışı anlamlı iken ( $p<0,0166$ ), 3 ve 5.gün arası Na<sup>+</sup> artış değeri anlamlı olarak yükselmemiştir ( $p>0.587$ ). Bu hasta grubunda da ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki ve hipernatremi saptanmamıştır.

### Sonuç

Tolvaptan sirozlu hastalarda, Na<sup>+</sup>'yı başlangıç değerine göre 3. ve 5. günde anlamlı olarak yükseltmiştir. Kalp yetmezliğinde ise Na<sup>+</sup>'yı 3.günde anlamlı yükseltirken 3.ve 5.gün arasında anlamlı yükselme sağlamamıştır. Tolvaptan her iki hastalık grubunda Na<sup>+</sup> değerini ilk üç günde yükseltmesi anlamlıdır. Tolvaptanın sirotik ve kalp yetmezliği olan

hiponatremik hastalarda erken dönem etkinlik ve güvenliği ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç halen devam etmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Peri A. Management of hyponatremia: causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(1):13-21.
2. Shiba S, Chu PS, Nakamoto N, et al. Clinical implications with tolvaptan on monitored bioimpedance-defined fluid status in patients with cirrhotic ascites: an observational study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):53.
3. Barajas-Galindo DE, Vidal-Casariğo A, Gomez-Hoyos E, et al. Clinical experience with Tolvaptan outpatient use. Cost and effectiveness in 9 cases. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):78-81.
4. Sola E, Gines P. Hypervolemic Hyponatremia (Liver). *Front Horm Res.* 2019;52:104-112.
5. Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, et al. Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study). *J Gastroenterol.* 2020;55(8):800-810.
6. Kida Y. Positive Response to Tolvaptan Treatment Would Be a Good Prognostic Factor for Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis.* 2019;37(3):239-246.
7. Kin H, Matsumura K, Yamamoto Y, et al. Renoprotective effect of tolvaptan in patients with new-onset acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1764-1770.
8. Kinugawa K, Sato N, Inomata T. Effects of Tolvaptan on Volume Overload in Patients with Heart Failure. *Int Heart J.* 2018;59(6):1368-1377.
9. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Tolvaptan in Patients With Heart Failure- Final Results of the Samsca Post-Marketing Surveillance in Heart Failure (SMILE) Study. *Circ J.* 2019;83(7):1520-1527.
10. Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, et al. Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(7):1229-1237.
11. Kanayama K, Chiba T, Kobayashi K, et al. Long-term administration of Tolvaptan to patients with decompensated cirrhosis. *Int J Med Sci.* 2020;17(7):874-880.
12. Wang S, Zhang X, Han T, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):137.
13. Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, et al. Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites. *Hepatol Res.* 2019;49(7):765-777.
14. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrris A, et al. Tolvaptan Response Improves Overall Survival in Patients with Refractory Ascites: A Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2020;38(4):320-328.
15. Tajiri K, Tokimitsu Y, Ito H, et al. Survival Benefit of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Advanced Cirrhosis. *Dig Dis.* 2018;36(4):314-321.
16. Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al. Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(7):1231-1235.
17. Gunderson EG, Lillyblad MP, Fine M, et al. Tolvaptan for Volume Management in Heart Failure. *Pharmacotherapy.* 2019;39(4):473-485.
18. Watanabe Y, Nara Y, Hioki H, et al. Short-term effects of low-dose tolvaptan in acute decompensated heart failure patients with severe aortic stenosis: The LOHAS registry. *Int J Cardiol.* 2020;305:82-86
19. Uojima H, Hidaka H, Tanaka Y, et

- al. Furosemide Dose Changes Associated with Furosemide/Tolvaptan Combination Therapy in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis*. 2020;38(1):38-45.
20. Ma G, Ma X, Wang G, et al. Effects of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: meta-analysis on randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(4):e025537.
21. Matsumura K, Morishita S, Taniguchi N, et al. Prognostic factors for long-term outcomes in acute decompensated heart failure patients under tolvaptan treatment. *Heart Vessels*. 2019;34(4):607-615.
22. Gao WQ, Meng XD, Sun Z. Efficacy of tolvaptan for chronic heart failure: Study protocol for a systematic review of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14540.