

Antagonis Reseptor Arginine Vasopressin: Harapan Baru dalam Penanganan Hiponatremia pada Pasien Gagal Jantung

Saepudin

Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Pasien gagal jantung merupakan salah satu kelompok pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami hiponatremia. Selain masalah diagnosis, permasalahan terapi juga banyak dijumpai dalam penanganan hiponatremia. Di tengah minimnya hasil uji klinis terapi konvensional untuk penanganan hiponatremia, hasil uji klinis obat-obat golongan antagonis reseptor arginine vasopressin atau yang dikenal dengan golongan vaptan membawa harapan baru untuk penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung. Tulisan ini merupakan hasil telaah pustaka terhadap artikel-artikel hasil penelitian dan pengkajian yang relevan yang ditelusuri dengan menggunakan kata kunci *heart failure*, *hyponatremia*, *arginine-vasopressin*, *arginine-vasopressin receptor antagonist* dan vaptan. Hasil uji klinis golongan vaptan pada pasien gagal jantung menunjukkan bahwa obat-obat tersebut secara efektif meningkatkan kadar natrium dalam darah dengan efek samping ringan yang umumnya dapat ditoleransi. Berdasarkan hasil uji klinis, conivaptan dan tolvaptan disetujui oleh *Food and Drug Administration* di Amerika untuk digunakan dalam penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung. Namun, banyak pakar mengajukan pertanyaan kritis terhadap hasil uji klinis obat-obat golongan vaptan ini dan masih meragukan penggunaannya untuk penanganan hiponatremia. Tulisan ini mengulas secara ringkas tentang hiponatremia pada pasien gagal jantung dan peran hormon arginine vasopressin (AVP), aspek farmakologi dan hasil uji klinis beberapa obat golongan vaptan, serta beberapa pertanyaan yang masih tersisa dari hasil uji klinis obat-obat tersebut.

Kata kunci: *Antagonis arginine vasopressin*, arginine vasopressin, gagal jantung, hiponatremia, vaptan

Arginine-Vasopressin Receptor Antagonists: A New Hope for Treatment of Hyponatremia in Patients with Heart Failure

Abstract

Hyponatremia is an important problem in patients with heart failure. It has also been known as a predictor both of short and long-term clinical outcome of heart failure patients. While evidences of clinical efficacy and safety of conventional options for treatment of hyponatremia resulted from clinical trials are very limited, several clinical trials have been conducted to evaluate the efficacy and safety of arginine vasopressin antagonists or also known as vaptan group. This paper reviews hyponatremia in patients with heart failure and the important roles of arginine vasopressin in its development, pharmacological aspects and clinical trials outcomes of some vaptans and several questions emerged from those clinical trials. Relevant research papers, reviews, and website information have been searched and included in this review using keyword of heart failure, hyponatremia, arginine-vasopressin, arginine-vasopressin receptor antagonist and vaptan. Generally, clinical trials have highlighted the efficacy and safety of vaptan groups in the management of hypervolemic hyponatremia in patients with heart failure. Those drugs can effectively increase serum sodium level with tolerable adverse reactions. Based on those clinical data two drugs of vaptan group, conivaptan and tolvaptan, have been approved by Food and Drug Administration in The United States to be used for the treatment of euvolemic and hypervolemic hyponatremia. However, many experts are still hesitant to recommend vaptans as treatment of choice for hyponatremia due to the lack of patients-focused outcomes measurements.

Keywords: Arginine vasopressin antagonist, heart failure, hyponatremia, vaptan

Korespondensi: Saepudin, M.Si., Apt. Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia, email: saepudin@uui.ac.id

Naskah diterima: 10 Januari 2015, Diterima untuk diterbitkan: 14 April 2015, Diterbitkan: 1 Juni 2015

Pendahuluan

Hiponatremia merupakan gangguan elektrolit yang paling sering dialami oleh pasien yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit.¹ Walaupun besar prevalensi hiponatremia pada pasien yang masuk ke ruang gawat darurat di rumah sakit kurang dari 10%, prevalensi yang lebih tinggi ditemukan pada pasien-pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif dan di ruang perawatan geriatri.²⁻⁴ Banyak hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadinya hiponatremia pada pasien yang dirawat di rumah sakit berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas dan lama rawat di rumah sakit.⁵⁻⁸ Beberapa penelitian juga menemukan keterkaitan antara kejadian hiponatremia dengan peningkatan pada biaya perawatan dan juga kualitas hidup pasien.^{9,10} Dengan demikian, maka perhatian terhadap masalah hiponatremia harus diberikan secara serius untuk menurunkan risiko negatif yang tidak diharapkan.

Pasien dengan penyakit atau tindakan tertentu di rumah sakit memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami hiponatremia seperti pasien dengan penyakit keganasan, sirosis hepatis, sindrom nefrotik, pasien gagal jantung, dan pasien yang telah menjalani pembedahan.^{11,12} Beberapa golongan obat juga memiliki efek samping hiponatremia dalam penggunaannya, misalnya obat-obatan antidepressan dan antiinflamasi nonsteroid.^{13,14}

Walaupun hiponatremia telah diketahui merupakan masalah yang sering dialami dan penting diperhatikan pada pasien-pasien yang sedang dirawat di rumah sakit, beberapa kendala ditemukan dalam penanganannya. Selain masalah terkait diagnosis, terbatasnya data klinis terkait penanganan hiponatremia juga memberikan kontribusi terhadap belum optimalnya penanganan hiponatremia. Di tengah terbatasnya data-data mengenai hasil uji klinis beberapa terapi konvensional dalam penanganan hiponatremia, pengembangan

obat-obatan golongan antagonis reseptor arginine vasopressin atau yang sering disebut juga dengan obat golongan vaptan, seolah membawa harapan baru untuk penanganan hiponatremia.

Hiponatremia pada pasien gagal jantung

Pasien gagal jantung merupakan salah satu kelompok pasien yang berisiko tinggi untuk mengalami hiponatremia.^{15,16} Umumnya, risiko hiponatremia akan meningkat seiring dengan tingkat keparahan pada gagal jantung. Namun demikian, faktor lain seperti penyakit penyerta dan obat-obatan yang digunakan juga memiliki peran dalam meningkatkan risiko terjadinya hiponatremia.¹⁷

Prevalensi hiponatremia sekitar 20% pada pasien yang masuk untuk dirawat di rumah sakit dengan diagnosis gagal jantung.^{5,16} Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien gagal jantung yang mengalami hiponatremia pada saat masuk untuk dirawat di rumah sakit memiliki prognosis yang lebih buruk dan memiliki risiko mortalitas di rumah sakit yang lebih tinggi.^{6,8,18} Hiponatremia juga dapat dijadikan sebagai prediktor keluaran klinis pasien dengan gagal jantung, baik yang sifatnya jangka pendek maupun jangka panjang.^{17,19}

Patofisiologis perkembangan penyakit merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiponatremia pada pasien gagal jantung.^{15,20} Penurunan besar curah jantung dapat memicu terjadinya hiponatremia karena keadaan seperti ini dapat mengaktifkan sistem neurohormonal, terutama pada sistem saraf simpatik (SSS) dan juga pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) yang tujuan awalnya adalah untuk mengembalikan curah jantung pada kondisi normal. Aktivasi dari sistem neurohormonal dalam waktu yang lama dan berlebihan akan memicu hiponatremia.²¹

Selain terkait erat dengan patofisiologis perkembangan penyakit, beberapa penyakit

penyerta dan obat-obatan yang digunakan oleh pasien dengan gagal jantung juga dapat meningkatkan risiko terjadinya hiponatremia. Gangguan fungsi ginjal dan hati, gangguan pada sistem pernapasan, serta gangguan pada sistem syaraf pusat turut berkontribusi pada terjadinya hiponatremia. Obat-obatan utama yang digunakan oleh pasien gagal jantung seperti obat golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan obat diuretik, terutama golongan thiazide diketahui dapat menyebabkan terjadinya hiponatremia.^{15,22} Selain itu, obat-obatan lain yang digunakan untuk mengatasi penyerta dan masalah klinis terkait gagal jantung, seperti golongan obat antidepresan, antiinflamasi nonsteroid, amiodaron, dan heparin juga diketahui dapat meningkatkan risiko terjadi hiponatremia.²³⁻²⁵

Peranan arginine-vasopressin pada patofisiologi hiponatremia

Pada dasarnya, hiponatremia merupakan salah satu gangguan pada keseimbangan cairan dalam tubuh yang terjadi saat volume air dalam tubuh secara relatif jauh lebih banyak dibandingkan natrium. Kejadian hiponatremia selalu terkait dengan adanya gangguan pada hormon yang mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh, yaitu hormon arginine vasopressin (AVP) atau yang

dikenal juga dengan hormon antidiuretik (ADH).²⁰ AVP adalah hormon nonapeptida siklik yang disintesis oleh beberapa jenis neuron di hipotalamus dan disimpan di pituitari posterior.²⁶ AVP berperan dalam menjaga keseimbangan cairan tubuh melalui perannya dalam pengaturan reabsorpsi air oleh ginjal di tubulus distal dan duktus pengumpul di mana pelepasan hormon ini dari pituitari posterior dipicu oleh refleks yang melibatkan baik osmoreseptor maupun baroreseptor.^{26, 27}

Pelepasan AVP yang melibatkan peran dari osmoreseptor disebut dengan regulasi osmotik karena prosesnya distimulasi oleh perubahan osmolalitas plasma. Sementara itu, pelepasan yang melibatkan baroreseptor disebut dengan regulasi nonosmotik karena prosesnya tidak dipengaruhi oleh osmolalitas plasma, melainkan oleh perubahan kekuatan regangan pada otot di beberapa tempat pada sistem kardiovaskular, seperti di atrium kiri dan percabangan aorta. Perubahan kekuatan regangan otot itu sendiri dipengaruhi oleh volume darah yang mencapai organ-organ tersebut.^{21,28}

Secara fisiologis peningkatan pelepasan AVP dari pituitari posterior pada regulasi osmotik akan terjadi ketika osmolalitas plasma meningkat, misalnya saat dehidrasi atau air yang banyak dikeluarkan dari tubuh melalui jalur nonrenal. Kondisi tersebut dapat menyebabkan AVP akan dilepaskan lebih banyak untuk meningkatkan reabsorpsi air

Tabel 1 Karakteristik Reseptor AVP^{27, 28, 30}

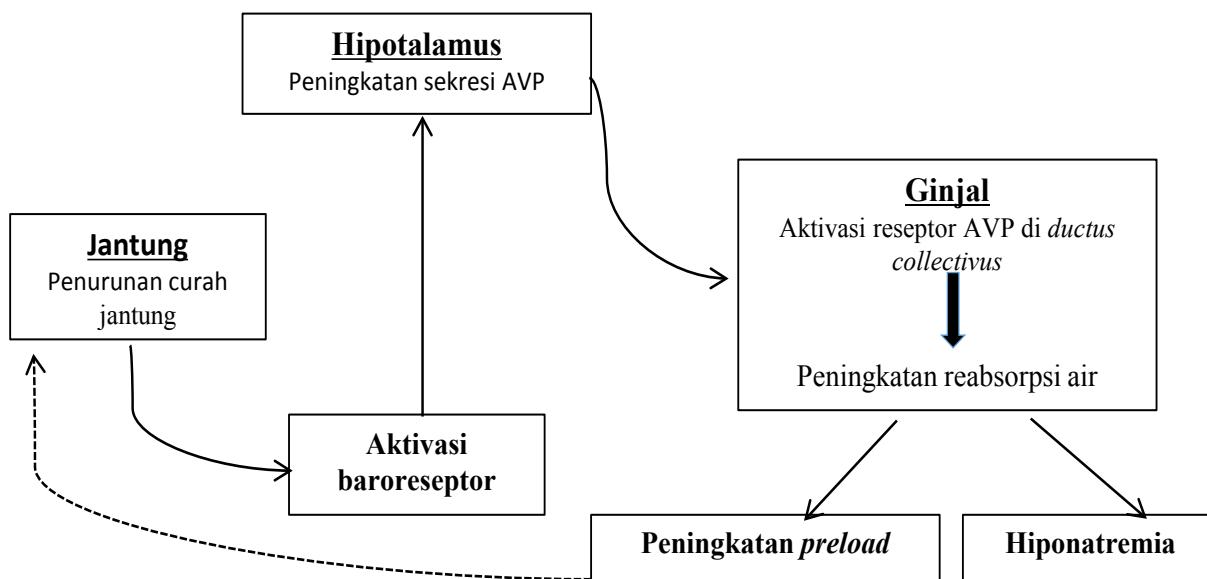
Subtype Reseptor AVP	Lokasi di Dalam Tubuh	Efek yang Ditimbulkan ketika Berikan dengan AVP
V _{1A}	Otot polos pembuluh darah, miokardium, hepatosit dan platelet	Vasokonstriksi, peningkatan <i>afterload</i> jantung, glikogenolisis, agregasi platelet
V _{1B}	Kelenjar pituitari anterior	Stimulasi sekresi <i>adrenocorticotropic hormone</i> (ACTH) dan β-endorfin.
V ₂	Duktus pengumpul (<i>ductus collectivus</i>) di ginjal	Peningkatan reabsorpsi air melalui mobilisasi vesikel aquaporin-2 menuju membran plasma duktus pengumpul, peningkatan <i>preload</i> jantung

di ginjal sehingga osmolalitas plasma dapat dikembalikan ke rentang normal.^{21,28,29} Pada regulasi nonosmotik peningkatan pelepasan AVP dipicu oleh adanya penurunan volume ekstraselular, misalnya pada saat terjadinya penurunan volume darah yang dipompakan ke aorta dari ventrikel kiri. Pada kondisi ini peningkatan pelepasan AVP akan terjadi untuk meningkatkan reabsorpsi air di ginjal sehingga meningkatkan volume darah dan dapat menghindari terjadinya perfusi jaringan yang tidak adekuat.^{28,30}

Aksi AVP dalam upaya mempertahankan keseimbangan cairan tubuh baik melalui regulasi osmotik maupun dengan nonosmotik, diperantarai oleh reseptor AVP yang hingga saat ini sudah dikenali ada tiga subtipen, yaitu reseptor V_{1A}, V_{1B}, dan V₂.^{21,27,28} Lokasi ketiga reseptor dan efek yang akan terjadi ketika setiap reseptor bertemu dengan AVP ditunjukkan pada Tabel 1.

Gagal jantung merupakan sindrom yang cukup kompleks yang melibatkan perubahan hemodinamik dan juga neurohormonal yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dan

struktur jantung (*cardiac remodeling*).³⁰ Pada kondisi normal pelepasan AVP lebih dominan melibatkan regulasi osmotik sedangkan pada kondisi gagal jantung yang lebih dominan adalah regulasi nonosmotik.²¹ Pada pasien dengan gagal jantung, terjadinya penurunan kontraktilitas ventrikel yang menyebabkan menurunnya curah jantung akan memicu pelepasan AVP melalui aktivasi baroreseptor akibat menurunnya pengisian darah ke arteri. Peningkatan pelepasan AVP lebih lanjut akan menyebabkan terjadinya retensi air akibat aktivasi reseptor AVP di duktus pengumpul, kondisi ini dapat memperberat gagal jantung dan juga menyebabkan terjadi hiponatremia.²⁸ Pada dasarnya, aktivasi baroreseptor terjadi sebagai bentuk kompensasi neurohormonal yang bertujuan mempertahankan tekanan darah sistemik dan perfusi jaringan yang adekuat. Kompensasi neurohormonal yang melibatkan aktivasi SSS dan SRAA yang lebih lanjut akan menstimulasi pelepasan AVP melalui regulasi nonosmotik sehingga berakibat terhadap perubahan hemodinamik ginjal dan peningkatan dalam reabsorpsi air.



Gambar 1 Peran Arginine Vasopressin dalam Patofisiologi Gagal Jantung dan Hiponatremia (dimodifikasi dari Rai dkk²¹ dan LeJemtel dan Serrano²⁸)

Gambaran sederhana mengenai peran AVP dalam patofisiologi gagal jantung dan terjadi hiponatremia dapat ditunjukkan pada Gambar 1.

Pada Gambar 1 terlihat bahwa penurunan curah jantung akan mengaktifkan refleks dari baroreseptor dan selanjutnya menstimulasi pelepasan AVP. Efek yang mungkin terjadi akibat meningkatnya pelepasan AVP adalah peningkatan pada reabsorpsi air di ginjal yang tujuannya adalah untuk meningkatkan volume intravaskular agar curah jantung kembali normal. Pada keadaan gagal jantung yang terkompensasi, peningkatan aktivitas dari vasokonstriktor akibat aktifnya refleks dari baroreseptor juga dapat diimbangi oleh adanya peningkatan dari aktivitas vasodilator seperti peptida natriuretik sehingga tidak terjadi peningkatan

beban kerja jantung yang signifikan.²⁸ Garis putus-putus pada Gambar 1 menunjukkan bahwa pada keadaan gagal jantung yang tidak terkompensasi peningkatan pelepasan AVP akan memperberat beban kerja jantung karena meningkatnya volume intravaskular akan meningkatkan beban awal (preload) jantung. Selain memperberat beban kerja jantung, peningkatan pelepasan AVP pada pasien gagal jantung juga akan memicu terjadinya hiponatremia.^{20,28}

Antagonis reseptor arginine-vasopressin

Penghambatan dalam aktivitas SSS dan SRAA yang berlebihan merupakan sebuah pendekatan yang dapat digunakan dalam pedoman terapi gagal jantung saat ini. Dengan demikian, obat-obatan yang direkomendasikan untuk

Tabel 2 Obat Golongan Vaptan yang Telah Melewati Uji Klinis^{20,33,34}

Nama Obat	Afinitas terhadap Reseptor AVP	Persetujuan FDA	Keterangan Penting
Conivaptan	Nonselektif terhadap reseptor subtipo V_{1A} dan V_2	Disetujui penggunaannya oleh FDA tahun 2007 untuk indikasi hiponatremia euvolemik dan hipervolemik	Hanya disetujui diberikan secara parenteral karena potensi interaksi obat yang sangat kuat, dosis awal 20 mg <i>loading dose</i> selama 30 menit diikuti infus 20 mg selama 24 jam
Tolvaptan	Selektif terhadap reseptor subtipo V_2	Disetujui penggunaannya pada tahun 2009 untuk indikasi hiponatremia hipervolemik atau euvolemik berat, yaitu pada kadar sodium dalam darah <125 mEq/L atau pada kadar yang lebih tinggi dengan gejala hiponatremia berat	Disetujui pemberian secara peroral dengan dosis awal 15 mg dosis tunggal dan dapat ditingkatkan menjadi 30 mg setelah 24 jam berikutnya. Potensi interaksi obat cukup besar dengan obat-obat penghambat aktivitas CYP3A4 atau yang dimetabolisme oleh enzim tersebut
Lixivaptan	Selektif terhadap reseptor subtipo V_2	Belum mendapatkan persetujuan dari FDA karena adanya keberatan yang disampaikan CRDAC terkait rendahnya <i>effect size</i> hasil uji klinik	Hasil uji klinik menunjukkan obat dapat diberikan secara peroral dengan dosis awal 50 mg dan dapat ditingkatkan sampai 100 mg perhari. Potensi interaksi obat hamper sama dengan tolvaptan

FDA=Food and Drug Administration, CRDAC= Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee

digunakan dalam penanganan gagal jantung adalah obat-obat yang memiliki kemampuan menghambat aktivitas berlebihan dari kedua sumbu neurohormonal tersebut, yaitu obat-obat dari golongan ACEI atau ARB dan beta blockers (BB).³¹ Walaupun obat-obat tersebut terbukti mampu menurunkan baik morbiditas maupun mortalitas akibat gagal jantung, namun tidak memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas AVP sehingga tidak dapat mengatasi hiponatremia pada pasien gagal jantung.²⁸

Antagonis reseptor AVP untuk pertama kali dikembangkan kurang lebih pada lima dekade yang lalu. Diawali dengan ditemukannya senyawa peptida yang memiliki suatu efek antagonis pada hormon antidiuretik, akan tetapi senyawa tersebut memiliki karakteristik yang kurang baik terkait dengan rendahnya ketersediaan hayati dan pendeknya waktu paruh. Senyawa nonpeptida pertama yang memiliki ketersediaan dan waktu paruh yang lebih baik berhasil ditemukan oleh Yamakura dkk.³² Beberapa senyawa nonpeptida lain menyusul ditemukan yang kemudian diberi nama senyawa “vaptan”, yaitu conivaptan,

tolvaptan, lixivaptan, relcovaptan, dan satavaptan.

Dikembangkannya obat golongan vaptan membawa harapan baru untuk penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung. Penggunaan obat-obatan tersebut diharapkan dapat semakin menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan kualitas hidup pasien gagal jantung. Tabel 2 menunjukkan contoh tiga obat golongan vaptan yang telah melewati fase uji klinik beserta karakteristik farmakologinya secara umum. Dengan telah disetujunya penggunaan conivaptan dan tolvaptan untuk penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung dalam pedoman terapi gagal jantung yang dikeluarkan bersama oleh *American College Cardiology Foundation* dan *American Heart Association* pada tahun 2013, obat-obatan tersebut telah dicantumkan dalam rekomendasi untuk penanganan hiponatremia hipervolemik pada pasien gagal jantung.³¹

Efek aquaresis—peningkatan ekskresi air tanpa disertai dengan peningkatan ekskresi elektrolit (*free water excretion*) yang terjadi pada penggunaan obat golongan vaptan

Tabel 3 Terapi Konvensional Hiponatremia pada Pasien Gagal Jantung dan Keterbatasannya.^{11,29,33}

Jenis terapi	Mekanisme dan efek	Keterbatasan
Pembatasan asupan cairan	Mengurangi volume air di cairan ekstraselular	Kepatuhan pasien karena efek samping haus, efek lambat
Tablet urea	Meningkatkan jumlah solut di cairan ekstraseluler sehingga meningkatkan osmolalitas plasma	Kepatuhan pasien terkait rasa yang tidak nyaman, efek samping pada saluran cerna
Infus saline hipertonis (NaCl 3%)	Meningkatkan jumlah solute di cairan ekstraseluler sehingga meningkatkan osmolalitas plasma	Efek samping <i>osmotic demyelination syndrome</i> pada pemberian infus yang terlalu cepat atau tidak adekuat
Lithium	Menghambat reseptor <i>arginine vasopressin</i> (reseptor V2)	Onset efek lambat, efek toksik dan potensi interaksi obat
<i>Demeclocycline</i>	Menghambat ekspresi aquaporin-2 sehingga menghambat reabsorpsi air	Onset efek lambat dan efek samping nefrotoksik

diyakini dapat meningkatkan efektivitas pada penanganan hiponatremia dibandingkan beberapa terapi konvensional. Efek aquaresis pada penggunaan obat dari golongan vaptan terjadi melalui aktivitas yang secara langsung menghambat penyebab hiponatremia, yaitu penghambatan aktivitas AVP.³³ Sementara itu, sebagian besar terapi konvensional yang selama ini digunakan dalam penanganan hiponatremia hanya memberikan efek tidak langsung dalam mengatasi hiponatremia.^{33,35} Beberapa pilihan dari terapi konvensional yang dapat digunakan dalam penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung beserta keterbatasannya ditunjukkan pada Tabel 3.

Conivaptan merupakan obat golongan vaptan pertama yang pada tahun 2007 disetujui oleh FDA untuk digunakan dalam penanganan hiponatremia. Obat tersebut dikembangkan oleh perusahaan farmasi Astellas di Amerika dengan nama paten Vaprisol®.³⁶ Potensi interaksi obat yang cukup besar menyebabkan conivaptan hanya disetujui untuk digunakan dalam bentuk injeksi. Pada tahun 2009, FDA menyetujui penggunaan golongan vaptan berikutnya, tolvaptan yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi Otsuka America Pharm dengan menggunakan nama paten Samsca.^{®37} Tolvaptan dapat diberikan secara peroral. Kedua obat tersebut memiliki sedikit perbedaan sebagai antagonis reseptor AVP dengan conivaptan yang memiliki kemampuan secara nonselektif untuk menghambat reseptor V1A dan reseptor V2 sedangkan tolvaptan hanya menghambat reseptor V2. Walaupun sudah melewati uji klinis dan menunjukkan hasil yang positif, penggunaan lixivaptan belum mendapatkan persetujuan dari FDA.

Hasil uji klinis antagonis reseptor arginine-vasopressin

Uji klinis dapat dilakukan untuk mengetahui efikasi dan keamanan pada penggunaan obat

golongan vaptan pada pasien gagal jantung telah dilakukan dengan hasil yang cukup baik. Efikasi dan keamanan dari conivaptan telah teruji secara klinis pada pasien yang mengalami hiponatremia baik dengan status euvolemik maupun hipervolemik. Efek hemodinamik dan aquaresis conivaptan juga telah diujikan pada pasien gagal jantung dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri dan masuk dalam kelas fungsional *New York Heart Association* (NYHA) III atau IV yang tetap menerima terapi standar gagal jantung. Hasil uji menunjukkan bahwa conivaptan yang diberikan dalam bentuk dosis tunggal terbukti mampu meningkatkan kadar natrium dalam darah, meningkatkan volume urin, dan menurunkan osmolalitas urin.³³ Selain itu, conivaptan juga tidak memengaruhi tekanan darah, denyut jantung, *cardiac index*, dan resistensi pembuluh darah baik pulmonal maupun sistemik. Efek samping conivaptan juga secara umum dapat ditoleransi oleh subjek uji.²¹

Hasil uji klinis tolvaptan juga menunjukkan hasil positif. Beberapa studi yang ditujukan untuk menguji efikasi dan keamanan dari tolvaptan seperti ACTIV (*Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist (Tolvaptan) in Congestive Heart Failure*), EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) dan SALTWATER (*Safety and Sodium Assessment of Long Term Tolvaptan with Hyponatremia*) menunjukkan bahwa tolvaptan dapat meningkatkan kadar natrium dalam darah dengan cepat.^{38,39} Efek samping yang terjadi pada penggunaan tolvaptan adalah haus, mulut kering, dan poliuria yang umumnya dapat ditoleransi oleh subjek uji.

Uji klinis untuk mengetahui efikasi dan keamanan dari lixivaptan telah dilakukan dan menunjukkan hasil positif yang tidak jauh berbeda dengan conivaptan dan tolvaptan. Akan tetapi, walaupun hasil uji klinik telah menunjukkan lixivaptan dapat meningkatkan

kadar natrium dalam darah dengan cepat dan dengan efek samping yang dapat ditoleransi oleh subjek uji, hingga tahun 2012 FDA belum menyetujui penggunaan lixivaptan. Persetujuan penggunaan lixivaptan belum diberikan oleh FDA atas pertimbangan dari *Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee* (CRDAC) karena masih adanya pertanyaan terkait dengan jumlah subjek uji dan *effect size* yang ditunjukkan oleh hasil uji klinis.³⁴

Pertanyaan yang masih tersisa dari hasil uji klinis antagonis reseptor arginine-vasopressin

Walaupun beberapa obat antagonis reseptor AVP sudah disetujui penggunaannya oleh FDA dalam upaya pengobatan hiponatremia, termasuk pada pasien gagal jantung, masih ada beberapa pertanyaan kritis yang diajukan oleh para pakar terkait hasil uji klinis yang diperoleh. Dalam sebuah *review*, Lee dkk¹² menyoroti adanya potensi bias dalam hasil uji klinis obat golongan vaptan karena diduga tidak independen. Selain itu, *end-point* sebagian besar uji klinis yang dilakukan hanya peningkatan kadar natrium dalam darah dan tidak berfokus pada kondisi pasien. Dengan demikian, uji klinis dengan jumlah subjek uji yang lebih besar dan dengan *end-point* yang berfokus pada pasien masih perlu dilakukan.

Berbeda dengan pedoman penanganan hiponatremia yang dikeluarkan di Amerika telah merekomendasikan penggunaan obat golongan vaptan termasuk pada pasien dengan gagal jantung,³³ pedoman yang diterbitkan bersama oleh *European Society of Endocrinology*, *European Society of Intensive Care Medicine*, *European Renal Association European Dialysis and Transplant Association* pada tahun 2014 belum merekomendasikan obat golongan vaptan untuk penanganan hiponatremia dan masih menempatkan larutan saline hipertonis sebagai rekomendasi pertama untuk kasus

hiponatremia berat.²⁹ Adanya potensi bias dan *end-point* uji klinis merupakan alasan belum direkomendasikannya obat golongan vaptan dalam pedoman tersebut.

Walaupun fokus dalam tinjauannya adalah untuk pasien dengan *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH), Gross dkk⁴⁰ mengajukan beberapa pertanyaan mengenai hasil dari uji klinis pada obat-obat golongan vaptan dan meragukan penggunaan obat vaptan sebelum pertanyaan-pertanyaan tersebut dijawab. Pertanyaan tersebut terkait dengan belum adanya data keamanan jangka panjang pada penggunaan vaptan, belum adanya hasil yang menunjukkan bahwa vaptan dapat memperpendek waktu rawat di rumah sakit dan dapat menurunkan mortalitas terkait hiponatremia, serta pertanyaan terkait biaya. Sementara pertanyaan-pertanyaan tersebut belum dijawab, maka terapi konvensional masih dapat dijadikan pilihan pertama dengan catatan diberikan secara tepat dan hati-hati.

Masalah-masalah kritis terkait dengan keamanan jangka panjang, *cost-effectiveness*, dan potensi terjadinya efek samping akibat koreksi kadar natrium dalam darah yang terlalu cepat memang belum terjawab oleh uji klinis dan penelitian-penelitian lain obat golongan vaptan.^{41–43} Masih adanya beberapa pertanyaan dan keraguan dalam penggunaan obat golongan vaptan untuk penanganan hiponatremia termasuk pada pasien gagal jantung, sebenarnya membuka peluang untuk dilakukannya penelitian yang lebih intensif tentang penggunaan terapi konvensional seperti pemberian larutan NaCl 3%. Para pakar mengakui bahwa masih terbatasnya uji klinis atau minimal penelitian observasional prospektif dengan desain yang baik terkait penggunaan beberapa pilihan pada terapi hiponatremia, dan ini menjadi kendala dalam penyusunan pedoman terapi hiponatremia. Sambil menunggu terjawabnya beberapa pertanyaan yang belum dapat dijawab oleh

hasil uji klinis obat golongan vaptan yang telah ada, penelitian-peneltian dan uji klinis alternatif terapi lain penting untuk dilakukan.

Simpulan

Disetujuinya penggunaan obat-obat golongan antagonis reseptor AVP oleh FDA membawa harapan baru untuk penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung. Namun demikian, beberapa pertanyaan penting terkait dengan keluaran klinis yang lebih berfokus pada pasien, keamanan jangka panjang dan *cost-effectiveness* masih belum terjawab dari hasil uji klinis obat-obat tersebut sehingga perlu perhatian dalam penggunaannya. Selain itu, penggunaan terapi lain untuk penanganan hiponatremia perlu tetap dipertimbangkan serta mendapat perhatian dan diteliti lebih serius.

Ucapan terima kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Dirjen DIKTI atas beasiswa studi lanjut yang diberikan sehingga penulis memiliki kesempatan untuk mendalami topik ini.

Daftar Pustaka

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119(7 Suppl 1):S30–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005>
2. Olsson K, Ohlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. Eur J Intern Med. 2013;24(2):110–6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.014
3. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. Intensive Care Med. 2010;36(2):304–11. doi: 10.1007/s00134-009-1692-0
4. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: A systematic review. Ageing Res Rev. 2012;12(1):165–73. doi:10.1016/j.arr.2012.04.006
5. Sato N, Gheorghiade M, Kajimoto K, Munakata R, Minami Y, Mizuno M, et al. Hyponatremia and In-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). Am J Cardiol. 2013;111(7):1019–25. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.019
6. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Card Fail. 2012;18(8):620–5. doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.415
7. Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, Lemos JD, Maalouf NM. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in ambulatory setting. Kidney Int. 2013;83(1):700–6. doi:10.1038/ki.2012.459
8. Arao K, Fujiwara T, Sakakura K, Wada H, Sugawara Y, Suga C, et al. Hyponatremia as a predictor for worsening heart failure in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Circ J. 2013;77(1):116–22. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0672
9. Geboy AG, Filmyer DM, Josiassen RC. Motor deficits associated with mild, chronic hyponatremia: a factor analytic study. J Mot Behav. 2012;44(4):255–9. doi:10.1080/00222895.2012.688895
10. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. Cost Eff Resour Alloc. 2006;4:10. doi:10.1186/1478-7547-4-10

11. Androgue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581–9. doi: 10.1056/NEJM200005253422107
12. Lee JJY, Kilonzo K, Nistico A, Yeates KE. Management of hyponatremia. *Can Med Assoc J.* 2014;186(8):E281–6. doi: 10.1503/cmaj.120887
13. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, Akker VGA, Hodiamont PPG, Goldschmidt HMJ, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(4):363–9. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01550.x
14. Yawar A, Jabbar A, Naeem-ul-Haque, Zuberi LM, Islam N, Akhtar J. Hyponatremia: etiology, management and outcome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(8):467–71. doi: 08.2008/JCPSP.467471.
15. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2012; 17(1):17–26. doi: 10.1007/s10741-010-9193-3.
16. Goldsmith SR. Hyponatremia and outcomes in patients with heart failure. *Heart.* 2012;98(24):1761–2. doi 10.1136/heartjnl-2012-302854.
17. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail.* 2012;18(1):74–81. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.09.005
18. Madan VD, Novak E, Rich MW. Impact of change in serum sodium concentration on mortality in patients hospitalized with heart failure and hyponatremia. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):637–43. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961011.
19. Bavishi C, Ather S, Bambholiya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2014; 113(11):1834–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.017
20. Ghali JK, Tam SW. The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail.* 2010;16(5):419–31. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.021
21. Rai A, Whaley-Connell A, McFarlane S, Sowers JR. Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressin receptor antagonism. *Am J Nephrol.* 2006;26(6):579–89. doi: 10.1159/000098028
22. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM.* 2006;99(8):505–11. doi: 10.1093/qjmed/hcl071
23. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1618–22. doi: 10.1345/aph.1G293
24. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. Hyponatremia-a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol Urol.* 2013;3(1):46–50. doi: 10.1159/000350910.
25. Norman NE, Snead AM, Brown C, Ellis CA, Minard G, Brown RO. Heparin-induced hyponatremia. *Ann Pharmacother.* 2004;38(3):404–7. DOI: 10.1345/aph.1C442
26. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):1–17. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01647.x
27. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH,

- Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiade vasopressin M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(1):9–18. doi:10.1016/S0002-8703(02)94708-3
28. LeJemtel TH, Serrano C. Vasopressin dysregulation: hyponatremia, fluid retention and congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;120(1):1–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.113>
29. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(Suppl 2):i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040
30. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol.* 2005; 95(9A):8B–13B. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.03.003
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Masoudi FA, Butler J, McBride PE, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
32. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamasita T, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V₂-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(3):860–7.
33. 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. doi: /10.1016/j.amjmed.2007.09.001
34. Bowman BT, Rosner MH. Lixivaptan—an evidence-based review of its clinical potential in the treatment of hyponatremia. *Core Evid.* 2013;8:47–56. doi: 10.2147/CE.S36744.
35. Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician.* 2004;69(10):2387–94.
36. U.S. Food and Drug Administration: Vaprisol Label Information [diunduh 27 Desember 2014]. Tersedia dari: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022016lbl.pdf
37. U.S. Food and Drug Administration: Samsca Label Information [diunduh 27 Desember 2014]. Tersedia dari: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022275lbl.pdf
38. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail.* 2013;19(6):390–7. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.04.001
39. Zmily HD, Daifallah S, Ghali JK. Tolvaptan,hyponatremia, and heart failure. *Int J of Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:57–71. DOI: 10.2147/IJNRD.S7032
40. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int.* 2011;80(6):594–600. doi: 10.1038/ki.2011.78
41. Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int.* 2013; 83(4):563–67. doi: 10.1038/ki.2012.402
42. Malhotra I, Gopinath S, Janga KC, Greenberg S, Sharma SK, Tarkovsky R. Unpredictable nature of tolvaptan in treatment of hypervolemic hyponatremia: case review on role of vaptans. *Case Rep Endocrinol.* 2014. doi: 10.1155/2014/807054.
43. Nistor I, Bararu I, Apavaloaie MC,

Voroneanu L, Donciu MD, Kanbay M, et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of heart failure: a systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2014; doi:10.1007/s1255-014-0855-2