

Sakubitril/valsartan tedavisi sırasında diüretik tedavi yönetimi nasıl olmalı?

Dr. Zerrin Yiğit

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Neprilisin en çok böbreklerde bulunan bir nötral endopeptidazdır. Sakubitril/valsartan (S/V) kombinasyonu, anjiyotensin reseptör blokleri/neprilisin inhibitörü (ARNİ) grubunun ilk örneğidir. Sakubitril, natriüretik peptitlerin parçalanmasında rol oynayan neprilisini inhibe eder ve diüretik etkiye neden olan natriüretik peptit düzeyini artırır.^[1] Kalp yetersizliği (KY) tedavisinde neprilisin inhibisyonunun amacı natriüretik peptitlerin düzeylerinin azalmasını engellemektir. Böylece su ve sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon ve uygunsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyon önlenecektir.

Prospektif, çift kör randomize ve çok merkezli olan PARADIGM-HF çalışmasında düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında S/V kombinasyonu ile enalaprilin global mortalite ve morbidite üzerine etkisi karşılaştırılmış ve S/V kombinasyonunun kardiyovasküler ölüm veya KY ile hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir.^[2]

Volüm yükünün değerlendirilmesi tüm KY hastalarında tedavinin en önemli parçasıdır. Bir meta-analizde kronik KY olan hastalarda diüretik tedavinin olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmaların hepsi küçük ölçekli çalışmalardır. Üç çalışmayı kapsayan 202 hastalık bir meta-analizde plaseboya göre diüretikler mortaliteyi^[3,4] ve iki çalışmayı içeren 169 hastalık bir meta-analizde kötüleşen kalp yetersizliği ile hastaneye yatışları^[3,5] azalttığı bildirilmiştir.

KY tedavisinde en çok kullanılan diüretikler loop grubu diüretiklerdir. Bu grup diüretiklerin bilinen birçok yan etkileri vardır. Nörohormonal aktivasyona,^[3,4] elektrolit bozukluklarına ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine^[5] yol açabilirler. Bu yan etkiler kullanılan diüretik dozunun yükselmesiyle artar ve prognozu kötüleştirir.^[6-8] Yüksek dozlar hipotansiyona yol açabilir ve beta-blokerler, ACE inhibitörleri gibi KY’de kullanılması gereken diğer ilaçların uygulanmasını zorlaştırırlar.

Bu durumda “Bütün loop diüretikleri aynı mıdır?” sorusu gündeme gelir. En yaygın kullanılanlar furosemid ve torasemiddir. Bu iki ilacın farmakolojik özelliklerine baktığımızda torasemidin yarı ömrünün ve etki süresinin daha uzun olduğunu ve biyoyararlanımının daha fazla olduğunu görebiliriz (Tablo 1).^[9,10] Torasemid etkisi geç başladığından ve daha yavaş ve uzun süreli etkisi olduğundan S/V kombinasyonu başlanacak ama hipotansiyon nedeniyle başlanamayan hastalarda büyük kolaylık sağlayacaktır. Bununla birlikte torasemidin potasyum kaybını azaltıcı etkisi göz önüne alındığında potasyum düzeyinin izlenmesi uygun olacaktır.

PARADIGM-HF çalışmasında randomize olan 8399 hastanın %80.8’i (6290’ı loop grubu ve 496’sı tiazid gibi diğer grup) başlangıçtan itibaren diüretik kullanıyordu. PARADIGM-HF çalışmasına randomize edilen hastaların kullandıkları diüretikler Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu hastaların kullandıkları diüretikler başlangıçta ve randomizasyondan sonraki 6., 12. ve 24. aylarda kayıt edilmiştir. Farklı loop diüretikleri için eşdeğer dozlar hesaplanmış ve 1 mg bumetanid ve 20 mg torasemid 40 mg furosemide eşdeğer kabul edilmiştir.^[2,11]

Çalışmanın başlangıcında S/V grubunda ortalama furosemid dozu 56.2 mg/gün ve enalapril grubunda 57.1 mg/gün, furosemid eş değer dozları S/V için 48.2 mg/gün ve enalapril için 49.6 mg/gün idi (p=0.25). Çalışmanın sonunda S/V grubunda 685, enalapril grubundan 745 kişinin başlangıçtaki dozdan diüretik kullandığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda ortalama furosemid dozu S/V grubu için 67.6 mg/gün ve enalapril grubunda 78.8 mg/gün bulunmuştur.^[2,13]

Enalapril ve S/V tedavi grupları arasında loop diüretik dozunda azalma veya artış olan hastaların yüzdesi randomizasyondan sonra 6., 12. ve 24. aylarda hesaplanarak regresyon analizi ile karşılaştırılmıştır.^[13] S/V grubunda başlangıca göre MRA kullanımında azalma saptanmıştır (p<0.01). S/V grubundaki hastalarda, 6.

Yazışma adresi: Dr. Zerrin Yiğit, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Turkey.

Tel: +90 535 - 205 11 65 e-posta: yigit.zerrin@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Loop diüretiklerinin özellikleri^[9,10]

	Furosemid	Torasemid
Rölatif IV dozu	40 mg	20 mg
Oral: IV dozu	1:2	1:1
Biyoyarlanım (%)	10–100	80–100
İlacın yarı ömrü (saat)	1.5–2	3–4
Etki süresi (saat)	6–8	6–16
Potasyum kaybında azalma	Yok	Var
Gıdalarla etkilenen emilim	Var	Yok

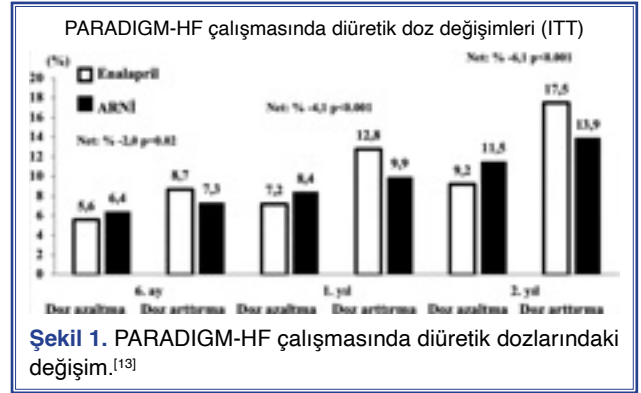
Tablo 2. PARADIGM-HF çalışmasına randomize edilen hastaların kullandıkları diüretikler^[12]

Diüretikler	ARNİ (sacubitril-valsartan) n=4203, (%)	Enalapril n=4229, (%)
Herhangi bir diüretik	3395 (80.8)	3418 (80.8)
Furosemid	2649 (63.0)	2611 (61.7)
Torasemid	487 (11.6)	486 (11.5)
Hidroklorotiyazid	264 (6.3)	288 (6.8)
Bumetanid	62 (1.5)	67 (1.6)
Metolazon	28 (0.7)	36 (0.9)
Diğer diüretikler	74 (1.8)	89 (2.1)

Bu tablo PARADIGM-HF çalışmasının data on file'dan alınmıştır.^[12]

12. ve 24. aylarda enalapril grubuna göre diüretik dozunun daha fazla azaltıldığı ve daha az doz artışı yapıldığı saptanmıştır (Şekil 1).^[13] S/V grubuna randomize edilen hastalarda ilk 6 aydaki diüretik kullanımında net %2'lik bir azalma bildirilmiştir (p=0.02). Tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda yapılan analizlerde enalapril ile göre 12. ayda net azalma %4.1 (p<0.001) ve 24. ayda net azalma %6.1 (p<0.001) gösterilmiştir (Şekil 1).^[13]

KY'de loop grubu diüretik kullanımı daha önce yapılan çalışmalarda kötü prognosisla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte loop diüretikleri daha ağır hastalarda kullanılmaktadır. Loop diüretiklerinin kullanımı riskli hastalar için bir belirteç midir? Yoksa hastaların kötüleşmesinde loop diüretikleri nedensel bir rol mü oynamaktadır? Bu sorunun yanıtı açık değildir. Loop diüretikleriyle tedavi edilen KY hastaları ile yapılan klinik araştırmalarda, loop diüretikleri kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha fazla kötüleşen KY ve buna bağlı hastaneye yatışlarda artış, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler nedenli ölümler ve ani kardiyak ölümlerin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.^[5-8,14] Yüksek diüretik dozlarının, daha düşük dozlara

**Şekil 1. PARADIGM-HF çalışmasında diüretik dozlarındaki değişim.^[13]**

kıyasla daha büyük bir risk taşıdığı gösterilmiştir.^[5]

Bazı mekanizmalar, loop diüretiklerinin KY üzerinde kötü rol oynamasından sorumlu olabilirler. Loop diüretikleri sodyum/potasyum/2-klorid transpoter üzerine olan etkileri nedeniyle renin salgılanmasına ve nörohormonal aktivasyona yol açarlar.^[3,15,16] Plazma renin düzeylerindeki artış ve buna bağlı olarak nörohormonal aktivasyonun artması KY'de mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.^[17] Nörohormonal aktivasyon varlığında diüretik kullanımının prognozu daha kötüleştiği gösterilmiştir.^[18]

S/V kombinasyonuna randomize edilen hastalarda diüretiklere azalan göreceli ihtiyaç, potansiyel olarak sakubitrilin natriüretik etkilerine veya S/V ile meydana gelen yeni olumlu hemodinamik değişikliğe sekonder olabilir.^[13] S/V kombinasyonunun zayıf bir diüretik etkisi vardır. S/V ile tedavi edilen KY hastalarında kanıtlanmış hemodinamik bir veri yoktur. Bununla birlikte 4 hafta S/V kullanan hastalarda hemodinamikteki oldukça hızlı bir düzelmeye eşlik eden NT-proBNP düzeyinde tutarlı ve önemli ölçüde azalma bildirilmiştir.^[19] Hastaların kullandıkları diüretik dozlarındaki azalma semptomlarının iyileşmesine bağlıdır.^[20] Ayrıca S/V kombinasyonu kan basıncını enalapril ile göre daha fazla düşürmesi nedeniyle de diüretik dozu azaltılmış olabilir. Diüretikler ile birlikte anjiyotensin sistemini inhibe eden ilaçlar kullanılıyorsa hipotansiyon riski daha yüksektir. S/V kullanan hastalarda azalmış klinik gereksinime göre diüretik dozları titre edilmemişse aşırı diürez sonucu hipotansiyon gelişebilir. Bu olasılık ARNİ başlanmasından önce ve sonra her doz artırımı ile birlikte diüretik dozlarının değerlendirilmesinin ve gerekirse yeniden düzenlenmesinin önemini göstermektedir. Böyle bir durumda herhangi bir loop diürettiği yerine torasemid tercih edilmesi hipotansiyon riskini azaltabilir. Genel bir kural olarak övolemik durumu korumak için kullanılan loop diüretiklerinin dozları mümkün olduğunca düşük olmalıdır.

KY tedavisinde kullanılması önerilen bir diğer diüretik grubu minerelokortikoid reseptör antagonistleri (MRA)'dır. Kortikal toplama kanalında sodyum ve sün emilimini azaltarak ve hidrojen iyonlarını ve potasyum atılımını artırarak etki ederler. Filtrelenmiş sodyumun sadece %3'ü bu kanallarda emildiğinden ciddi bir diüretik etkileri yoktur. Bununla birlikte genellikle potasyum kaybını azaltmak veya düzeltmek için daha güçlü diüretiklerle birlikte kullanılırlar.^[21-23] Bu grup diüretikler kullanılırken hiperkalemi açısından takip gerekir. Her ne kadar loop diüretiklerinin hipokalemi potansiyeli olsa da torasemidin aldosteron antagonisti etkisi göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, ACE-İ, ARB veya ARNİ kullanımı nedeniyle de hiperkalemi gelişebilir.

Sodyum-glukoz cotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, proksimal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak glukozüri yapan kan glukoz düzeylerini yarışmalı ve reversibl olarak düşüren oral antidiyabetik ilaçlardır.^[24] Glukozüri ile birlikte sodyum kaybı ve osmotik diürez de olacağından diüretik etkili ajanlardır. Diüretik etkisi güçlü değildir ve zaman içinde azalır. Diğer diüretiklere benzer şekilde hipotansiyona ve seyrek de olsa hipoglisemiye neden olabilirler. Bununla birlikte, diüretik etkisi haricinde mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da kardiyak olumlu etkileri gösterildiğinden ARNİ ile birlikte kullanılabilirler.

Sonuç olarak diüretik kullanan hastalarda S/V kombinasyonu başlanacağı zaman hastanın kan basıncı, renal fonksiyonları ve elektrolitleri değerlendirilmeli ve eğer uygun ise klasik ARNİ başlama stratejisi ile başlanmalıdır. Eğer hastanın kan basıncı düşükse furosemid yerine torasemid verilerek daha yavaş ama gün içine yayılmış bir diürez sağlanabilir ve hipotansiyon riski azaltılabilir. S/V dozunun her artırılmasından önce bu tetkikler mutlaka tekrarlanmalıdır. Çoğunlukla 1. aydan itibaren hastanın genel durumunda belirgin bir düzelme ve NT-proBNP düzeyinde düşüş olacağından diüretik dozu azaltılabilir. Eğer hastanın potasyum düzeyinde bir artış yoksa MRA'ların kesilmesine gerek yoktur. Maksimum doza ulaşıldıktan sonra hastanın herhangi bir yakınması yoksa üçer ay ara ile izleme yapılabilir.

Kaynaklar

- Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:663-70.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:663-70.
- Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985;103:1-6.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964-75.
- Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:328-36.
- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:1311-5.
- Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705-8.
- Domanski M, Tian X, Haigney M, Pitt B. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006;12:327-32.
- Brater DC. Diuretic therapy. *NEJM* 1998;339:387-95.
- Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015;169:323-33.
- DeVore AD, Hasselblad V, Mentz RJ, O'Connor CM, Armstrong PW, McMurray JJ, et al. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:340-6.
- PARADIGM-HF trail. Data on file.
- Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337-41.
- Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-9.
- Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2013-26.
- Tripodiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-62.
- Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2010;16:964-70.
- Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:375-82.
- Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-36.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003430.
- Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008;31:153-8.
- Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol* 2015;10:42-7.
- Ünlüsoy Ceylan M, Akuç S, İnceli Hİ. Diyabet tedavisinde SGLT2 inhibitörleri. *FABAD J Pharm Sci* 2018;43:157-70.