

Klinik uygulamada sakubitril/valsartan'a ilişkin dikkat edilmesi gereken yan etkiler nelerdir?

Dr. Meryem Aktoz, Dr. Gökay Taylan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörleri (ARNI), hem renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ni bloke etmek hem de natriüretik peptidleri arttırmak için geliştirilmiş yeni bir ilaç sınıfıdır. Böylece, ARNI'ler kalp yetersizliğini (KY) karakterize eden nörohormonal dengesizliği olumlu bir şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir. Tüm RAS blokerlerinde olduğu gibi ARNI de hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve hiperkalemiye neden olmaktadır.

Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü olan sakubitril/valsartan ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma PARADIGM-HF çalışmasıdır.^[1] Bu çalışmada, alıştırma döneminde, enalapril grubundaki hastalarda, sakubitril/valsartan grubuna göre, yan etkiler (öksürük, hiperkalemi, böbrek fonksiyon bozukluğu veya hipotansiyon) nedeniyle daha yüksek oranda ilaç geri çekilmesi olmuştur. Semptomatik hipotansiyon en sık yan etkilerdendir. Randomizasyondan sonra, sakubitril/valsartan grubundaki hastaların semptomatik hipotansiyonu olma olasılığı enalapril grubundaki hastalardan daha yüksekti, ancak bu nadiren tedavinin kesilmesini gerektirmiştir. İlaç bırakmayı gerektirecek hipotansiyon açısından değerlendirildiğinde ise her iki tedavi grubunda da bu oran <%1 olup gruplar arasında fark yoktu (%0.9 sakubitril/valsartan, %0.7 enalapril, p=0.38). Randomizasyondaki değerle karşılaştırıldığında, 8 aylık ortalama sistolik kan basıncı sakubitril/valsartan grubunda enalapril grubuna göre 3.2±0.4 mm Hg daha düşüktü (p<0.001). PARADIGM-HF çalışmasında öksürük, serum kreatinin seviyesi ve serum potasyum seviyesi artışı enalapril grubuna göre daha az bildirilmiştir. Öksürük açısından bakıldığında sakubitril/valsartan grubunda öksürük daha azdı (%11.3 sakubitril/valsartan, %14.3 enalapril, p=0.001). Bradikinin, primer olarak ACE tarafından inaktive edilir ama aynı zamanda neprilisin ve aminopeptidaz P tarafından da inaktive edildiği bilinmektedir. Neprilisin genindeki polimorfizm varlığının ACE inhibitörü ile

ilişkili anjiyoödemle ilişkisi gösterilmiştir.^[2] Sakubitril/valsartan yalnızca neprilisini inhibe ettiği için diğer vazopeptidaz inhibitörleriyle karşılaştırıldığında daha düşük anjiyoödem sıklığı beklenebilir. Anjiyoödem sakubitril/valsartan grubundaki 19 hastada ve enalapril grubundaki 10 hastada saptanmış (p=0.13) ancak hiçbir hastada hava yolu kısıtlılığı veya mekanik hava yolu desteği gerekli olmamıştır.^[1] Tüm RAS blokerlerinde olduğu gibi sakubitril/valsartan da böbrek fonksiyonlarında kötüleşme, hiperkalemiye neden olabilir. PARADIGM-HF çalışmasında sakubitril/valsartan grubundaki hastaların %16.1'inde potasyum >5.5 mmol/L üzerindeydi ve gruplar arasında fark yoktu. Serum potasyum değeri >6 mmol/L üzerindeki hasta oranı ise enalapril grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Hiperkalemi nedeniyle ilacı bırakma oranı ise her iki grupta benzerdi [11 (%0.3)'e karşı 15 (%0.4) (p=0.56)]. Genel olarak, sakubitril/valsartan grubunda enalapril grubuna göre daha az hasta olumsuz bir olay (%10.7'ye karşı %12.3, p=0.03) veya böbrek yetmezliği (%0.7'ye karşı %1.4, p=0.002) nedeniyle çalışma ilaçlarını durdurmuştur.^[1]

Januzi ve ark'ları PROVE-HF çalışmasında sakubitril/valsartan tedavisinin NT-ProBNP ve BNP düzeyine etkisini ve bunun kardiyak yapı ve fonksiyonlarla ilişkisini değerlendirdiler. sakubitril/valsartan alan hastalar 12 ay boyunca takip edildi. Bu sürede yan etki açısından değerlendirildiğinde hipotansiyon %17.6, hiperkalemi %13.2, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme %12.3 ve anjiyoödem tablosu ise %0.3 oranında gözlenmişti.^[3] Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında sakubitril/valsartan'ın aortik stiffness üzerine etkisinin enalapril ile karşılaştırılması çalışmasında (EVALUATE-HF) ise hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme her iki grupta benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla %3.9'a karşı %1.7, %16'ya karşı %12.9 ve %5.2'ye karşı %6.0).^[4]

Yazışma adresi: Dr. Meryem Aktoz, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Turkey.

Tel: +90 533 - 497 20 55 e-posta: meryemaktoz1@yahoo.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. ACEi/ARB naif hastaların dahil edildiği sakubitril/valsartan ile yapılan çalışmalar

Klinik çalışma	PARADIGM ¹	PARAGON ⁶	TITRATION ⁵	TRANSITION ⁸	PIONEER ⁷	EVALUATE ⁴	PROVE ³
Hipotansiyon, %							
Semptomatik	14.0/9.2			12.7/9.5	15.0/12.7		
<90 mmHg	2.7/1.4		9.7/8.4			3.9/1.7	17.6
<100 mmHg		15.8/10.8					
Kreatinin artışı, %				3.4/2.4			
≥2.5 mg/dl	3.3/4.5	4.0/4.6					
≥3.0 mg/dl	1.5/2.0	1.6/1.7	0.4/0.0				
Hiperkalemi, %			7.7/4.4	11.3/11.3	11.6/9.3	16.0/12.9	13.2
>5.5 mmol/L	16.1/17.3	13.2/15.3	7.3/4.0				
>6.0 mmol/L	4.3/5.6	3.1/4.3	1.2/0.4				
BFT'de kötüleşme*, %			7.3/7.6	5.1/3.2	13.6/14.7	5.2/6.0	12.3
Anjiyoödem, %	0.45/0.23	0.6/0.2	0.0/0.8	0.4/0.2	0.2/1.4	0.0/0.4	0.3

*: Böbrek fonksiyon bozukluğu: GFR'de>%35 artış veya serum kreatinin seviyesinde >0.5 mg/dl artış ve GFR>%25 artış. PARADIGM HF: S-V/Enalapril; PARAGON HF: S-V/valsartan; TITRATION: S-V yavaş/hızlı uptitrasyon; TRANSITION: S-VpredischARGE/postdischarge; PIONEER HF: S-V/Enalapril; EVALUATE HF: S-V/enalapril; PROVE HF: S-V.

TITRATION çalışması ise bu ilacın başlangıç ve titrasyon dozlarının tolere edilebilirliğini test eden önemli bir çalışmadı. Bu çalışmada yoğun doz rejimi ile konservatif doz rejimi karşılaştırıldı. Hastaların %76'sı 12 hafta boyunca ara vermeden 200 mg doza ulaştı. Bunların %77.8'i yoğun tedavi grubunda, %84.3'ü ise konservatif tedavi grubunda idi. Tolerebilite başarısı yoğun tedavi grubunda %83.0, konservatif grupta ise %87.3 idi. Tedavi başarısı açısından bakıldığında ise daha önce hiç ACE/ARB almayan veya düşük doz ACE/ARB alan hastalarda daha etkiliydi. Yan etki açısından değerlendirildiğinde ise yoğun doz ve konservatif tedavi grupları arasında hipotansiyon, hiperkalemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve anjiyoödem açısından fark yoktu (sırasıyla %9.7'ye karşı %8.4, %7.7'ye karşı %4.4, %7.3'e karşı %7.6 ve %0.00'a karşı %0.8).^[5]

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY bulunan hastalarda sakubitril/valsartan kombinasyonunun valsartan ile karşılaştırıldığı PARAGON-HF çalışması çok yeni yayınlandı. Bu çalışmada sakubitril/valsartan grubunda %15.4 hasta valsartan grubunda ise %16.2 hasta yan etki nedeniyle ilaca devam etmedi. sakubitril/valsartan grubunda daha fazla hipotansiyon, daha az serum kreatinin ve potasyum artışı mevcuttu. 8 ayda ortalama sistolik kan basıncı sakubitril/valsartan grubunda, valsartan grubuna göre 4.5 mmHg daha düşüktü. Anjiyoödem ise sakubitril/valsartan grubunda 14 hastada, valsartan grubunda ise 4 hastada gözlemlendi.

[6]

Aynı ilacın akut KY'de yapılan iki önemli çalışması ise PIONEER-HF ve TRANSITION çalışmalarıydı. PIONEER-HF çalışmasında sakubitril/valsartan enalapril ile karşılaştırıldı. Semptomatik hipotansiyon, hiperkalemi, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve anjiyoödem açısından her iki tedavi kolunda fark yoktu (sırasıyla %15.0'e karşı %12.7, %11.6'ya karşı %9.3, %13.6'ya karşı %14.7 ve %0.2'ye karşı %1.4).^[7] TRANSITION çalışmasında ise akut KY sonrası stabil hastada sakubitril/valsartanın başlama zamanı ve tolerabilitesi çalışıldı. Hastalar taburculuk öncesi ve taburculuk sonrası ilaç başlanan grup olarak ikiye ayrıldı. Bu çalışmada stabilizasyon tanımı ise 24 saat içinde i.v. diüretik ihtiyacının olmaması ve randomizasyon öncesinde 6 saatten fazla sürede SKB≥110 mmHg olması olarak tanımlandı. Güvenlik verilerine bakıldığında yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranı her iki grupta da düşüktü (taburculuk öncesi grupta başlanan hastalarda %7.1 ve taburculuk sonrası başlanan grupta %5.6). Taburculuk öncesi tedavi başlanan grupta tedaviyi bırakma insidansı belirgin olmayarak biraz daha yüksekti ancak 10 haftalık sürede iki grup arasında önemli bir fark yoktu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde hipotansiyon %11.1, hiperkalemi %11.3 ve böbrek hasarı %4.1 olarak gözlemlendi. Yalnızca 3 hastada hastaneye yatış ve hava yolu desteğine gerek kalmayan anjiyoödem gelişti. İlacı kalıcı olarak bırakılmasına neden olan yan etkilerin oranına baktığımızda ise hipotansiyon %0.7, hiperkalemi %0.6, akut böbrek hasarı %0.6 ve KY ise %0.6 idi.^[8]

Neprilisin, beyindeki amiloid- β peptidinin (A β) homeostazisinin korunmasında kritik bir rol oynar. Neprilisin inhibisyonu, Alzheimer demansının gelişimini destekleyerek beyindeki A β birikmesine yol açabilir. PARADIGM-HF çalışmasında sakubitril/valsartan ile birikim gösterilmedi ancak çalışmanın süresi bu sorunu değerlendirmek için yeterince uzun değildi. KY hastası grubunda sakubitril/valsartanın kognitif fonksiyonlar üzerine uzun dönem sonuçların değerlendirildiği çalışmalar sonuçlandıkça bu konudaki bilgiler daha da netleşecektir. (The Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction PERSPECTIVE; NCT02884206 trial).

Bütün bu çalışmalardaki yan etkiler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hipotansiyon oranı %10–15 arasında değişmekle birlikte ilacı bırakmayı gerektiren hipotansiyon oranı oldukça düşüktür. Hipotansiyon günlük pratikte de sık karşılaşılan bir yan etki olması nedeniyle, bu etkiyi en aza indirebilmek için, ilacı başlamadan önce doğru volüm ve sodyum dengesinin ayarlanması önemlidir. Diğer yandan, sakubitril/valsartanın diüretik ve natriüretik aktivitesi nedeniyle diüretik ihtiyacı azalabilir. İlaç başlamadan önce hastanın diüretik ihtiyacı yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse doz azaltılmalıdır. Klinik pratikte diüretik dozunda azalma hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme oranını azaltabilir. Ayrıca daha yavaş doz arttırma stratejisi ilacın daha iyi tolere edilebilirliği ile ilişkilidir.^[5] Hastalarda kan basıncı mutlaka takip edilmeli ve PARADIGM-HF çalışmasının dışlama kriteri olan sistolik kan basıncı <100

mmHg altında ilaç başlanmamalıdır. Anjiyoödem çok sık karşılaşılan bir yan etki olmayıp, sakubitril/valsartan alırken yanlılıkla ACE inhibitörü alan hastalarda daha sık görülebilir. Dolayısıyla ilaç başlamadan en az 36 saat öncesinde ACE inhibitörleri kesilmelidir.

Kaynaklar

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
2. Pare G, Kubo M, Byrd JB, McCarty CA, Woodard-Grice A, Teo KK, et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:470–8.
3. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019;322:1–11.
4. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1–10.
5. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1193–202.
6. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–20.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–48.
8. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998–1007.