

Sakubitril/valsartan'ın koroner arter hastalığı ile ilişkili olaylara etkisi var mı?

Dr. Selda Murat

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Kalp yetersizliği (KY) ve koroner arter hastalığı (KAH) birbiriyle yakından ilişkili klinik durumlardır. KY olgularının 2/3'ünde KAH, eşlik eden durum veya etyolojik neden olarak bulunur. Miyokard infarktüsü (MI) sonrası hastaların bir bölümünde KY gelişir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin, düşük EF'li KY (DEF-KY) hastalarında ölüm ve KY hospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir.^[1-3] Akut MI sonrası asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya KY gelişen hastalarda ACE inhibitörleri ile ölüm, KY hospitalizasyon ve MI riskinin azaldığı kanıtlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda tek başına kardiyovasküler (KV) hastalık veya yüksek KV risk faktörlerine sahip olgularda da RAAS blokajının KV olayları azalttığı ortaya konmuştur.^[4,5] Ayrıca anjiyotensin reseptör blokerlerinden (ARB) kandesartan, valsartan ve losartan ile yapılan çalışmalar ARB'lerin DEF-KY veya MI sonrası yüksek riskli hastalarda ACE inhibitörlerine benzer faydalar sağlayabildiğini göstermiştir.^[6-8] Bu nedenlerle renin-anjiyotensin sistem blokajına neprilisin inhibisyonunun eklenmesi ile KV olayların daha da azaltılabileceği düşünülmüş ve PARADIGM HF çalışması koroner sonlanımlar açısından incelenmiştir.^[9]

PARADIGM HF çalışmasının koroner olaylar üzerine olan sonuçlarının değerlendirildiği analizde enalapril alan hasta popülasyonu ile sakubitril/valsartan alan popülasyon karşılaştırılmıştır.^[9] Çalışma popülasyonu KAH açısından incelediğinde PARADIGM HF'e dahil edilen 8399 hastadan 3634'ünde (%43.3) MI öyküsü, 4796'sında (%57.1) KAH öyküsü vardı. Hastaların %21.4'üne daha önce perkütan koroner girişim (PCI), %15.5'ine ise daha önce koroner arter by-pass greft (CABG) operasyonu uygulanmıştı. Hastaların %11.5'inde unstabil angina pectoris (USAP), %21.4'ünde stabil angina, %31.5'inde angiografik olarak kanıtlanmış KAH mevcut idi. KAH'a yönelik kullandıkları tedaviler incelendiğinde hastaların %93'ü

beta-bloker, %56'sı statin, %52'si asetilsalisilik asit kullanmakta idi.

PARADIGM HF çalışmasının primer sonlanımı KV ölüm veya KY nedeni ile hastaneye yatış idi. Tüm nedenlere bağlı ölüm sekonder sonlanım noktası olarak ele alınmıştı. Koroner sonuçların değerlendirildiği bu analizde iki yeni sonlanım noktası oluşturuldu. Bunlardan birincisi önceden belirlenmiş geniş KV birleşik sonlanım noktası (KV ölüm, KY nedeni ile hastaneye yatış, MI, inme ve resusite edilen ani ölüm) ve ikinci sonlanım noktası Post hoc koroner birleşik sonlanım noktasıydı (KV ölüm, non-fatal MI, unstabil angina nedeni yatış, unstabil angina dışı herhangi bir angina nedeni yatış ve koroner revaskülarizasyon). Bu yeni analiz de her bir sonlanım noktası ve komponentleri sakubitril/valsartanın etkinliği açısından değerlendirildi.

PARADIGM HF çalışmasının sonuçları sakubitril/valsartan alan grupta enalapril alan gruba göre primer son nokta olan KV mortalite veya KY hospitalizasyonu (HR: 0.80, p<0.001), tek başına KV mortalite (HR: 0.80, p<0.001) ve tek başına KY hospitalizasyonunun (HR: 0.79, p<0.001) anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve sekonder sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı mortalitenin (HR: 0.84, p<0.001) daha düşük olduğunu göstermişti. Yeni yapılan koroner analiz sonuçları,^[9] post-hoc koroner birleşik sonlanım noktası (HR: 0.83, p<0.001) ile önceden belirlenmiş geniş KV birleşik sonlanım noktalarının da (HR: 0.83, p<0.001) sakubitril/valsartan grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu ortaya koydu.

Sonlanım noktalarının her bir komponentine bakıldığında analiz sonuçları MI (HR: 0.96, p=0.73), inme (HR: 0.99, p=0.92), resusite edilen ani ölüm (HR: 0.56, p=0.068) den oluşan önceden belirlenmiş sonlanım noktalarının istatistiksel olarak anlamsız olsa da sakubitril/valsartan lehine olduğunu gösterdi. Koroner bir-



Tablo 1. PARADIGM HF post-hoc koroner birleşik sonlanım noktası ve komponentleri

	Enalapril grubunda olay sayısı (%)	Sakubitril/valsartan grubunda olay sayısı (%)	Hazard ratio (%95 CI)	p
Koroner birleşik son nokta	857 (%20.3)	718 (%17.1)	0.83 (0.75–0.92)	<0.001
KV mortalite	693 (%16.5)	558 (%13.3)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
MI	119 (%2.8)	115 (%2.7)	0.96 (0.74–1.24)	0.73
Unstabil angına nedenli hospitalizasyon	48 (%1.1)	42 (%1.0)	0.87 (0.57–1.31)	0.50
Koroner revaskülarizasyon	81 (%1.9)	79 (%1.9)	0.96 (0.71–1.31)	0.82

MI: Miyokard infarktüsü.

Tablo 2. MI veya KAH öyküsü durumuna göre sakubitril/valsartanın klinik sonlanımlara etkisi

	MI öyküsü (-)	MI öyküsü (+)	Etkileşim p değeri	KAH öyküsü (-)	KAH öyküsü (+)	Etkileşim p değeri
Primer birleşik son nokta	0.80 (0.71–0.90)	0.79 (0.70–0.90)	0.99	0.80 (0.72–0.90)	0.78 (0.68–0.90)	0.78
Önceden belirlenmiş geniş KV birleşik son nokta	0.81 (0.72–0.91)	0.85 (0.75–0.96)	0.51	0.78 (0.68–0.89)	0.86 (0.78–0.96)	0.25
Post hoc koroner birleşik son nokta	0.79 (0.68–0.91)	0.86 (0.75–0.99)	0.36	0.79 (0.67–0.94)	0.84 (0.75–0.96)	0.55
KV ölüm	0.77 (0.66–0.90)	0.83 (0.70–0.97)	0.52	0.78 (0.66–0.93)	0.81 (0.70–0.93)	0.75
Tüm nedenlere bağlı ölüm	0.80 (0.70–0.92)	0.90 (0.77–1.04)	0.24	0.82 (0.70–0.96)	0.86 (0.75–0.98)	0.64

MI: Miyokard infarktüsü; KAH: Koroner arter hastalığı; KV: Kardiyovasküler.

leşik sonlanım noktaları olan KV nedenli ölüm (HR: 0.80, $p<0.001$), non-fatal MI (HR: 0.96, $p=0.73$), unstabil angına nedenli yatış (HR: 0.87, $p=0.50$) ve koroner revaskülarizasyon (HR: 0.96, $p=0.82$) sakubitril/valsartan lehine daha düşük bulundu. Sakubitril/valsartan ile enalaprilin post hoc koroner birleşik sonlanım noktası ve komponentlerine olan etkisi Tablo 1’de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda MI ve KAH öyküsü dikkate alınarak da sakubitril/valsartanın etkinliği açısından istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. MI öyküsü olan ve olmayan olgular ile KAH öyküsü olan ve olmayan olgular her üç sonlanım noktası ve sonlanım noktalarının komponentleri açısından incelenmiştir (Tablo 2). Söz konusu analiz sonuçları sakubitril/valsartan’ın KAH bulunan ve bulunmayanlar

ile MI öyküsü bulunan ve bulunmayanlarda benzer klinik yararlar sağladığını göstermektedir.

PARADIGM HF çalışmasının koroner sonuçlarının incelenmesinde ki amaç sakubitril/valsartanın KV ile ilişkili olayların dışında koroner arter hastalığı ile ilişkili olaylar üzerindeki etkisini incelemek ve neprilisin inhibisyonunun miyokard iskemisi ve atero-trombozun neden olduğu olay riskini azaltıp azaltmadığını değerlendirmektir. Sakubitril/valsartan, hemodinamik mekanizmalarla (örn. Sol ventrikül duvar stresinde azalma) miyokardiyal iskemi riskini azaltabilir ve ayrıca C-natriüretik peptidin (CNP) lokal olarak parçalanmasını önleyerek ve hücre içi siklik GMP konsantrasyonundaki artışlarla koroner dolaşım üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir.^[10–12]

PARADIGM-HF çalışmasında post hoc koroner birleşik sonlanım noktasının (KV nedenli ölüm, non-fetal MI, USAP nedenli yatış ve koroner revaskülarizasyon) risk oranı ARNI ile anlamlı azalmıştır. Ancak her bir koroner olayın ortaya çıkma riskine bakıldığında asıl etkinin KV mortalitede ki azalmadan kaynaklandığı, MI ve UAP üzerine enalapriliden farklı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlarla sakubitritil/valsartan'ın koroner olaylara enalapriliden üstün bir etkisinin olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Yine de enalapril ile kıyaslandığında sakubitritil/valsartan'ın KV mortalite ve birleşik non-fatal koroner olayları azalttığı görülmüştür.^[9] Ayrıca sakubitritil/valsartan'ın KAH bulunan ve bulunmayanlar ile MI öyküsü bulunan ve bulunmayanlarda benzer klinik yararlar sağladığı söylenebilir.

Kaynaklar

1. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
2. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
3. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–91.
4. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
5. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
6. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
7. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
8. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–8.
9. Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J* 2017;188:35–41.
10. Naruko T, Ueda M, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh H, Nakao K, et al. C-type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1996;94:3103–8.
11. Hobbs A, Foster P, Prescott C, Scotland R, Ahluwalia A. Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide. *Circulation* 2004;110:1231–5.
12. Wright RS, Wei CM, Kim CH, Kinoshita M, Matsuda Y, Aarhus LL, et al. C-type natriuretic peptide-mediated coronary vasodilation: role of the coronary nitric oxide and particulate guanylate cyclase systems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1031–8.