

Klinik uygulamada sakubitri/valsartan'ın etkinliği nasıl değerlendirilebilir?

Dr. Şükrü Taylan Şahin,¹ Dr. Saide AYTEKİN^{1,2}

¹Amerikan Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

PARADIGM-HF çalışması sonuçlarının 2014 yılında açıklanması ile düşük EF'li kalp yetersizliğinin (DEF-KY) medikal tedavisinde önemli değişiklikler olmuş ve sakubitri/valsartan kombinasyonu anjiyotensin-reseptör neprilisin inhibitörü (ARNİ) klinik uygulamada kullanılmaya başlanmıştır.^[1]

Neprilisin, natriüretik peptidin de dahil olduğu KY patogenezinde önemli yer tutan bir takım vazodilatör peptidlerin yıkımından sorumlu bir enzimdir. Neprilisin inhibisyonu ile dolaşımda vazodilatör, natriüretik, antifibrotik ve antihipertrofik etkili peptidlerin artışı sağlanarak KY'de bozulmuş olan nörohormonal dengenin yeniden kurulmasına yardımcı olunabilmektedir. Anjiyotensin-II, neprilisin enziminin substratı olduğu için neprilisin inhibisyonu ile artan anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke etmek için beraberinde renin anjiyotensin antagonisti kullanarak hemodinamik fayda sağlanabilmektedir.

PARADIGM-HF çalışmasına^[1] 8399 KY hastası dahil edilmiş, hastalar enalapril ve sakubitri/valsartan grubuna randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm veya KY'ne bağlı yatış ARNİ grubunda %20 oranında azalmıştır. Benzer şekilde tüm nedenlere bağlı mortalite %16, kardiyovasküler nedenli mortalite %20, tek başına KY için hastaneye yatışta %21 azalma gözlenmiş ve çalışma ARNİ grubunda etkinliğin enalapril grubuna göre belirgin olması üzerine erken sonlandırılmıştır. Bu etkinlik bütün yaş gruplarında ve iskemik KY, diyabetik hastaların dahil olduğu diğer alt gruplarda da gözlenmiştir. Klinik etkinlik dışında aynı çalışmada yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla hastalara Kansas kardiyomiopati anketi uygulanmış ve buna göre yaşam kalitesinde azalma sakubitri/valsartan grubunda enalapril grubuna göre anlamlı derecede daha az gözlenmiştir.

Günümüzde kullanılan güncel kılavuzlardan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) KY kılavuzu optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan DEF-KY hastalarında ACEİ tedavisinden ARNİ kombinasyonuna geçilmesini önermektedir.^[2] Amerika Kardiyoloji Cemiyeti (ACC/AHA) KY kılavuzu ise birinci basamak tedavide ARNİ kombinasyonunu önermektedir.^[3] Bunda şüphesiz PARADIGM-HF çalışmasının sonuçlarının etkisi bulunmaktadır. Ne var ki PARAGON-HF çalışmasında^[4] korunmuş EF'li KY hastalarında ARNİ kombinasyonu ile Valsartan grubu arasında birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm veya KY'ne bağlı hastaneye yatış oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Günümüzde ARNİ kombinasyonu sadece DEF-KY hastalarında önerilmektedir.

Miyokardiyal hasar, hemodinamik değişiklikler ve nörohormonal aktivasyona karşılık gelişen kardiyak remodeling (yeniden yapılanma) DEF-KY'nin gelişiminde en önemli mekanizmalardır. Kardiyak geometride ve/veya fonksiyondaki değişim EF'nin azalması ve sol ventrikül boyutlarında artış ile sonuçlanır. Bu durum bilindiği gibi kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir ve KY tedavisinde ana hedefi oluşturmaktadır. Kardiyak remodelling kontrolü ve takibi NT-proBNP gibi biyobelirteçler ve ekokardiyografi ile kantitatif olarak yapılabilmektedir. PROVE-HF çalışmasında ARNİ kombinasyonu kullanan 784 DEF-KY hastası 12 ay boyunca takip edilmiş ve hastaların NT-proBNP düzeyleri ortalama 816 pg/ml'den 455 pg/ml'ye düşmüş, EF değerleri ise ortalama %28.2'den %37.8'e yükselmiştir. NT-proBNP düzeylerindeki düşüş EF değerlerinde artış ve sol ventrikül volumünde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişiklikler ARNİ kullanımının ilk 30 gününden itibaren anlamlı derecelere gelmiştir.^[5]

Yazışma adresi: Dr. Saide AYTEKİN. Koç Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 532 - 310 14 19 e-posta: saytekin@superonline.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Sakubitritil/valsartan'ın klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek parametreler

Semptomlarda azalma
NYHA fonksiyonel sınıfında düzelme
Yaşam kalitesi skorunda düzelme
Fizik muayene bulgularında düzelme
NTproBNP ve/veya troponin düzeyinde azalma
Diüretik ve/veya ilave tedavi ihtiyacında azalma
Eko'da, sistolik PAB, EF, ventriküler volümler, GLS'de düzelme
Hastaneye yatış ihtiyacında azalma

ARNI kombinasyonu kullanan hastalarda muhtemelen ilacın natriüretik etkinliği arttırması nedeni ile diüretik ihtiyacının azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle volüm azalmasına bağlı hipotansiyon gelişebileceği ve ARNI kullanan hastalarda diüretik doz ayarlaması yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır. ARNI kombinasyon dozu önerilen şekilde titre edilmeli ve hedef doza ulaşmaya çalışılmalıdır.

Güncel pratikte klinisyenlerin ARNI kombinasyonu kullanımı ile farklı deneyimleri bulunmaktadır. Hedef doz olan günde 2 defa 200 mg dozuna ulaşma oranının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Vicent ve ark. İspanya'da yaptıkları 427 hastalık prospektif gözlem çalışmasına göre; hedef doza ulaşma oranı %38'dir.^[6] Benzer şekilde Kanada'da yapılan retrospektif bir gözlem çalışmasında; tedavi alan hastaların ancak %27.2'si hedef dozda ilaç kullanmaktadır. Ancak bu çalışmada ilacı bırakma oranı %11.5 iken, PARADIGM-HF çalışmasında, ilacı bırakma oranı %17.8 bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumu klinisyenlerin ilacı hipotansiyon veya renal yetersizlik gibi yan etkilerinden dolayı kesmemek için düşük dozda ilacı titre ettikleri, ya da hastalarda uyum eksikliği şeklinde yorumlamışlardır.^[7]

Vicent ve ark. yaptıkları çalışmada ,ilaç dozu hedef düzeyde olmasa da ilacı kullanmaya devam eden grup ile ilacı tamamen kesen grup arasında hastaneye yatışta anlamlı azalma, fonksiyonel kapasite, NT-proBnp düzeyleri ve ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış izlemişlerdir.^[6] Benzer şekilde PARADIGM-HF çalışmasında da ARNI kombinasyonu alan grubun %42'sinde, enalapril alan grubun %43'ünde yan etkiler nedeniyle doz azaltılmasına gidilmiş, buna rağmen tedavi etkinliği ARNI grubunda enalapril grubuna göre üstün bulunmuştur.

Kendi kliniğimizde uygun endikasyonda olduğunun düşünülüp ARNI kombinasyonu vermekte olduğumuz

hastaların takibinde, fonksiyonel kapasite dışında, kardiyak biyobelirteç ve ekokardiyografik değerlendirmelerini dikkatli şekilde yapmaktayız (Tablo 1). ARNI kombinasyonunu kılavuzların önerisi doğrultusunda titre ederek hedef dozda kullanmaya özen göstermekteyiz. Takipteki hastalarımızda, yapılan çalışmalar ile uyumlu şekilde, hastane yatışı ve NT-proBNP değerlerinde azalmayı gözlemlemekteyiz. Ne var ki ekokardiyografik incelemede hastalarımızdaki EF değerlerindeki artışın çalışmalarda olduğu seviyede olmadığını gözlemledik. Ancak bu hastalarda yaptığımız ileri ekokardiyografik değerlendirmelerde, özellikle "strain" değerlerinde artış gördüğümüzü söyleyebiliriz. Manzetti ve ark. yakın zamanda yayınladıkları prospektif bir çalışmada da benzer şekilde ARNI tedavisi uygulanan düşük EF'li KY hastalarında "global longitudinal strain" değerlerinde tedavinin erken dönemlerinde başlayan düzelme saptamışlardır.^[8] Benzer şekilde De Vecchis ve ark. yaptıkları retrospektif cohort çalışmasında, ARNI kullanan grupta "global longitudinal strain" değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir.^[9] Bu nedenle bu hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik parametreler dışında sofistike tetkiklerin de yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. 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.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23:628-51.
4. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:471-42.
5. 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.
6. Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, De-Juan J, Díez-Villanueva P, Iniesta ÁM, et al. Sacubitril/Valsartan in Daily Clinical Practice: Data From a Prospective Registry. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;73:118-24.
7. Du AX, Westerhout CM, McAlister FA, Shanks M, Oudit GY, Paterson DI, et al. Titration and Tolerability of Sacubitril/Valsartan for Pa-

- tients With Heart Failure in Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;73:149–54.
8. Mazzetti S, Scifo C, Abete R, Margonato D, Chioffi M, Rossi J, et al. Short-term echocardiographic evaluation by global longitudinal strain in patients with heart failure treated with sacubitritil/valsartan. *ESC Heart Fail* 2020;7:964–72.
 9. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Sacubitritil/Valsartan Therapy for 14 Months Induces a Marked Improvement of Global Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Res* 2019;10:293–302.