

Sakubitril/valsartan'ın kardiyak tersine yeniden şekillenmeye etkisi var mı?

 Dr. Dilek Yeşilbursa

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar. Bunun sonucunda kalbin boyutlarında, şeklinde, yapısında ve fonksiyonlarında oluşan değişikliklere remodeling (yeniden şekillenme) denir. Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha sferik bir şekil alır. Kardiyak dilatasyon kötü prognozun önemli bir göstergesidir. Tam tersine ventrikül dilatasyonunun gerilemesi ise iyi prognozla ilişkilidir.

Kalp yetersizliği (KY) tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY'nin karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır.

Ventrikülde meydana gelen yeniden şekillenme sürecine ACE inhibitörleri ve beta-blokerler gibi farmakolojik ajanların yaptığı olumlu etkiler bilinmektedir. Bu ilaçlar ventrikül geometrisini ve fonksiyonunu düzelterek KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltırlar.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY) ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda semptomları azaltmasının yanı sıra sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimlerini ve sol ventrikül kas kitlesini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular kardiyak resenkronizasyon tedavisinin hemodinamik iyileşme ile birlikte kalpteki tersine yeniden şekillenme ile ventrikül fonksiyonlarını iyileştirerek mortalitede azalma sağladığını göstermektedir.

PARADIGM HF çalışmasında, anjiyotensin-reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI) olan sakubitril/valsartanın DEFKY'de etkinlik ve güvenilirliği bir ACE inhibitörü olan enalapril ile karşılaştırılarak test

edilmiştir.^[1] Çalışma sonuçları, sakubitril/valsartanın, enalapriile göre kardiyovasküler mortalite veya KY'ne bağlı hastaneye yatışları azalttığını göstermiştir. Daha sonra yapılan analizlerde sakubitril/valsartanın enalapriile göre NYHA sınıfında daha fazla düzelme sağladığı, takipte ilave tedaviye daha az ihtiyaç duyulduğu, KY nedeniyle acil servise başvuran hasta sayısı ile başvuru sayısının daha az olduğu, yoğun bakıma yatışların, yoğun bakımda kalış süresinin ve IV inotropik tedavi ihtiyacının daha az olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, ARNI'nin kardiyak tersine yeniden şekillenme üzerindeki etkisi PARADIGM-HF çalışmasında değerlendirilmemiştir.

2010–2019 yılları arasında yapılan 20 çalışmanın ele alındığı bir meta analizde 5696 ARNI alan, 4479 ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) alan toplam 10175 hasta değerlendirilmiştir.^[2] Bu çalışmaların 18'i DEFKY hastalarında, 1'i hipertansiyon hastalarında biri de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında yapılmıştır (Tablo 1). Meta analize dahil edilen 20 çalışmanın 4'ü RKÇ, 16'sı ise RKÇ değildir. Bu çalışmaların 9'unda EF, 7'sinde NYHA fonksiyonel sınıf, diyastol sonu hacim ve çap, 6 çalışmada sistol sonu hacim, 6 çalışmada NT-proBNP düzeylerine bakılmıştır. Toplanan sonuçlar DEFKY hastalarında ARNI ile ACE inhibitörü veya ARB'ye kıyasla tüm parametrelerde anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Bu meta analiz sonuçları; ARNI'nin ACE inhibitörleri veya ARB'lere kıyasla sol ventrikül boyutlarını belirgin şekilde iyileştirdiğini ve ARNI ile tedavi edilen hastalarda kardiyak tersine yeniden şekillenmede görülen bu olumlu etkinin 3 ay gibi kısa sürede görüldüğünü desteklemektedir.

EVALUATE-HF çalışmasında; 464 DEFKY hastasında, sakubitril/valsartan ile ACE inhibitörü olan enalaprilin aort sertliği ve kardiyak yeniden şekillenme üzerindeki etkisi araştırılmıştır.^[3] Sakubitril/valsartan ile enalapriile göre 12. haftada aort sertliğinde azalma



Tablo 1. Meta analize dahil edilen çalışmaların ve hastaların özellikleri^[2]

Yazar-Yıl	Çalışma dizaynı	Kullanılan ilaçlar	Hasta sayısı	Durum	Yaş	Erkek (%)	Görüntüleme	Göstergeler	Takip (ay)
Randomize kontrollü çalışma									
McMurray 2014	RKÇ	ARNI Enalapril	8399	DEFKY (EF≤%35)	63.8±11.39	78.1	EKO	Biyobelirteç	27
Schmieder 2016	RKÇ	ARNI Olmesartan	114	HT	59.81±10	67.5	KMRG	KTYŞ göstergeleri	13
Solomon 2012	RKÇ	ARNI valsartan	301	KEFKY (EF≥%45)	71.0±9.15	43.5	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri, Biyobelirteç	9
Kang 2018	RKÇ	ARNI valsartan	118	DEFKY	62.6±11	61	EKO	KTYŞ göstergeleri	12
Almufleh 2017	Kohort	ARNI ACEI/ARB	49	DEFKY	70±11.1	79.2	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	3
DeDiego 2018	Kohort	ARNI ramipril	250	DEFKY (EF≤%40)	69±8	76	EKO	FK, KTYŞ, göstergeleri Biyobelirteç	6
Nazzari 2017	Kohort	ARNI ACEI/ARB	43	DEFKY	58.0±12.9	Bilgi yok	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	6
Randomize kontrollü çalışma değil									
Barrett 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	61	DEFKY	68	65	EKO	Biyobelirteç	3.4
Murray 2017	Gözlemsel çalışma	ARNI	112	DEFKY	Bilgi yok	Bilgi yok	EKO	Biyobelirteç	18
Maurin 2017	Kohort	ARNI	80	Sistolik KY	59	76	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	3
Canu 2017	Gözlemsel çalışma	ARNI	200	Sistolik KY	59	81	EKO	FK göstergeleri	6
Martens 2018	Kohort	ARNI	125	DEFKY (EF<%35)	66±10	81	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	4
Groba-Marco 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	17	Semptomatik DEFKY	60±10.9	76	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	4.9
Kalantari 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	40	DEFKY	Bilgi yok	Bilgi yok	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	3
Mercedes Farado 2017	Gözlemsel çalışma	ARNI	23	DEFKY	71	91	EKO	FK göstergeleri	3
Rafael Bravo Marques 2017	Gözlemsel çalışma	ARNI	57	DEFKY	69±10	80.7	EKO	FK, KTYŞ göstergeleri	12
Hlavata 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	12	DEFKY	Bilgi yok	91.7	EKO	FK, biyobelirteç	3
Beltran 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	58	DEFKY	70±11	72.4	EKO	FK göstergeleri	3
Rodil Fraile 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	65	DEFKY	78.6±7.4	68	EKO	FK göstergeleri	9.5
Mantis 2018	Gözlemsel çalışma	ARNI	52	DEFKY	64±11	69	EKO	FK göstergeleri	6

ARNI: Anjiyotensin-reseptör neprilisin inhibitörü; DEFKY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEFKY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; HT: Hipertansiyon; KMRG: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme; FK: Fonksiyonel kapasite; KTYŞ: Kardiyak tersine yeniden şekillenme.

Tablo 2. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kanıta dayalı tedavilerin kardiyak tersine yeniden şekillenmeye etkisi

İlaçlar	SVEF'da artış, (%)	SVEDV'de azalma (mL)	SVESV'de azalma (mL)
ACEİ (SOLVD-12 ay)	+4	-13	-13
BB (metoprolol-3 ay)	+9	-13	-26
MRA (spironolakton-4 ay)	+3	-14	-
İvabradin (SHIFT-8 ay)	+2.4	-8	-7
KRT (MADIT-CRT-8 ay)	+11	-21	-32
ARNI (PROVE-HF-12 ay)	+9.4	-12	-15

BB: Beta-bloker; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm; SVESV: Sol ventrikül sistol sonu volüm; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; ARNI: Anjiyotensin-reseptör neprilisin inhibitörü.

saptanmamıştır. Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri, sol atriyal hacim ve mitral E/e' oranı dahil olmak üzere ekokardiyografik son noktalarda sakubitritil/valsartan ile önemli azalmalar görülmüştür. Bu da kardiyak yeniden şekillenme ve tahmini dolum basınçlarında iyileşme olduğunu göstermektedir. Ancak kontraktiletiyi gösteren parametrelerde (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, global longitudinal strain) veya ventriküler vasküler eşleşmede (coupling) (Ea/Ees oranı) fark saptanmamıştır. Bu olumlu kardiyak yapısal değişiklikler, NTproBNP'deki azalmaya ve yaşam kalitesindeki iyileşmelere paralel olmuştur. Bu veriler DEFKY hastalarında enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitritil/valsartanın klinik yararlarının, muhtemelen santral aort sertliği veya pulsatil yükteki değişikliklerle ilgisi olmadığını, buna karşın neprilisin inhibisyonunun miyokardiyal yeniden şekillenme ve duvar stresi üzerindeki olumlu etkilerine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

PROVE-HF çalışması sakubitritil/valsartan ile tedavi edilen DEFKY hastalarında NT-proBNP değişikliklerinin kardiyak hacim ve fonksiyon ölçümlerindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla planlanmış prospektif gözlemsel bir çalışmadır.^[4] Çalışmaya 794 hasta dahil edilmiş ve 12 ay boyunca takip edilmişlerdir. Sacubitritil/valsartan ile tedaviyi takiben NT-proBNP'de azalma sol ventrikül EF'de bir artış ve sol ventrikül ve sol atriyum hacimlerinde ve E/e' azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu parametrelerde iyileşme 6 ayda belirgin ancak 1 yılda daha belirgin olduğu görülmüştür. DEFKY hastalarında sakubitritil/valsartan ile görülen olumlu etkiler gözlenen tersine kardiyak yeniden şekillenme ile açıklanabilir.

Miyokardiyal fibrozis, KY'nin gelişmesinde önemli bir yeri olan patofizyolojik mekanizmadır. Ventriküllerin yapısal özelliklerinin belirlenmesinde intertisyel bağ dokusu önemli rol oynar. Kardiyak remodeling sırasında fibriler kollajen sentezinde ve

yıkımında önemli değişiklikler olur. Kollajen çapraz bağlantılar değişirken, miyosit ile bağlantılı kollajen strutta kayıp izlenir. KY'de mekanik stres ve nörohumoral aktivasyon fibroblastları daha fazla kollajen üretmeleri için aktive eder. Aşırı kollajen sentezi, fibrosiz artışına ve ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya neden olur.

PARADIGM-HF çalışmasına dahil edilen 2067 hastada kollajen sentezinde ve yıkımında rolü olan 8 biyobelirteç (aldosteron, TIMP-1, MMP-2, MMP-9, sST2, Gal-3, PINP, PIIINP) tedavi öncesi ve tedaviden 8 ay sonra çalışılmıştır.^[5] Başlangıçta, profibrotik biyobelirteçler olan aldosteron, sST2, TIMP-1, Gal-3, PINP ve PIIINP düzeyleri daha yüksek, kollajen yıkımı ile ilişkili biyobelirteçler olan MMP-2 ve -9 düzeyleri yayınlanan referans kontrol değerlerinden daha düşük saptanmıştır. Randomizasyondan sekiz ay sonra aldosteron, sST2, TIMP-1, MMP-9, PINP ve PIIINP düzeyleri enalapril grubuna göre sakubitritil/valsartan alan grupta daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Başlangıçta, sST-2, TIMP-1 ve PIIINP değerlerinin daha yüksek olduğu hastalarda birincil sonlanım noktalarının daha yüksek olduğu, sST-2 ve TIMP-1 düzeylerinde başlangıçtan 8 aya kadar olan değişiklikler ile bu sonlanım noktalarının ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu biyobelirteçlerdeki değişiklikler sakubitritil/valsartanın DEFKY hastalarında görülen olumlu etkilerinin bir açıklaması olabilir.

Tablo 2'de DEFKY hastalarında kanıta dayalı tedavinin tersine yeniden şekillenme üzerine olan etkileri görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmalar; ARNI'nin, ACE inhibitörü veya ARB'lere göre DEFKY hastalarında kardiyak tersine yeniden şekillenme üzerine olumlu etkisi olduğunu desteklemektedir.

Kaynaklar

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
2. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012272.
3. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitritil-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1–10.
4. 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 Sacubitritil-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322:1–11.
5. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, et al. Effects of Sacubitritil/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(7):795–806.