

Sakubitril/valsartan'ın yaşa göre etkinlik ve güvenliğinde fark olur mu?

 Dr. Rezzan Deniz Acar

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Sakubitril/valsartan her yaşta güzel

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) de belirttiği gibi günümüzde artık insanlar daha uzun yaşamakta ve tarihte ilk defa pek çok insan 60 yıldan daha uzun hayatta kalacağını ümit etmektedir. Biyolojik seviyede yaşlanma, zaman içerisinde gelişen çeşitli moleküler ve hücrel hasarların birikiminin nihai etkisi olarak tanımlanabilir. İştme problemleri, katarakt nedeniyle görmede azalma, eklem ağrıları yüzünden yürümekte güçlük gibi yaşlılığın getirdiği gözle görülür değişikliklerin yanı sıra biyolojik anlamda yaşlanmanın vücuttaki tüm hücrelerde gerçekleştiğini hatırlayacak olursak, tedavi amaçlı kullanılan bazı ilaçlara her yaş grubunun verdiği yanıt farklı olabilmektedir. Her ne kadar Immanuel Kant gençlikte günler kısa, yollar uzun; yaşlılıkta ise günler uzun, yollar kısadır demiş olsa da DSÖ verilerine baktığımızda şu da bir gerçektir ki; yaşlanma insandan insana farklı ilerleyen bir süreçtir ve yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler ne doğrusaldır ne de birbiri ile tutarlıdır ve bir insanın yıllar içindeki yaşı ile ancak zayıf bir şekilde ilişkilidir.

Giderek yaşlanan dünya nüfusu ile birlikte kalp yetersizliği (KY) görülme sıklığının daha da artacağı, 2030 yılı itibarıyla Amerika'da her 33 kişiden birinde KY semptomlarının olacağı tahmin edilmektedir.^[1] Ayrıca ileri yaş ölüm riskini artıran en önemli faktörlerden biridir ve yaşa göre düzeltilmiş tüm nedenlere bağlı ölümler incelendiğinde KY olan hastaların ölüm oranı olmayan hastaların ölüm oranını yaklaşık üçe katlamaktadır.^[2] Hastaneye yatırılan hastaların büyük kısmı (%80) acil servise başvuranlardır^[3,4] ve bu hastaların tedavi planının iki temel hedefi bulunmaktadır; konjesyonu azaltmak ve hastanın tedavisini optimize etmek. Diüretik tedavi dekonjesyon sağlayarak tedavi planının ilk ayağında yer alırken, tedavi optimizasyonunda RAAS inhibitörleri en önemli rollerden birini oynamakta ve hipotansiyon veya böbrek yetersizliği olmadığı du-

rumlarda mutlaka başlanması veya alıyor ise devam edilmesi önerilmektedir.^[5] KY patofizyolojisinin çekirdeğinde yer alan RAAS sisteminin blokajının düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFrEF) hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair yayınlanmış pek çok çalışma bulunmaktadır.^[6-8] Anjiyotensin Reseptör Nephilisin Inhibitörü (ARNI) olan sakubitril/valsartan kombinasyonu (S/V veya LCZ696) ile aynı anda hem neprilisin inhibisyonu hem de bradikinin artışına neden olmadan RAAS blokajı sağlanarak yan etkisi daha az, en az klasik medikal tedavi kadar etkili, ve bir o kadar da güvenli sağkalım sonuçları öngörülerek yapılan 'The Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)' çalışması araştırmacıları haklı çıkarmış ve HFrEF hastalarında günde 2 kez alınan 97 mg/103 mg S/V, günde 2 kez alınan Enalapril oranla mortalite faydası göstermesi ve hospitalizasyonu azaltması açısından daha üstün bulunmuştur.

KY gelişimi ülkeden ülkeye farklılık göstermekte, Avrupa'da ve batı Amerika'da daha ileri yaşlarda, Asya ve latin Amerika ülkelerinde ise daha genç yaşlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Evrensel olduğunu düşündüğümüz bir ilacın tüm yaşlara hitap etmesi, hemen hemen benzer şekilde etkili ve güvenli olduğunun da gösterilmesi gerekmektedir. Peki S/V söz konusu olduğunda durum nedir sorusunun cevabı, PARADIGM HF çalışmasının alt grup analizlerinden gelmektedir.^[9,10] Yaklaşık 8000 civarı hastanın dahil edildiği araştırma, çalışmanın data ve güvenilirliğini takip eden bağımsız kuruluşlarca S/V kolunda mortalite ve morbidite faydasının belirgin olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Daha da önemlisi, 18 ila 96 yaş arasında çalışmaya dahil edilmiş olan hastalar; <55 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve >74 yaş olmak üzere 4 farklı altı gruba ayrılarak incelenmiş, bu fayda her yaş grubunda benzer bulunmuştur. Elbette ki daha

Yazışma adresi: Dr. Rezzan Deniz Acar. Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 216 - 500 1 500 e-posta: denizacar_1999@yahoo.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Hastaların yaş gruplarına göre temel karakteristik özellikleri

	<55 yaş (n=1624)	55-64 yaş (n=2655)	65-74 yaş (n=2557)	≥75 yaş (n=1563)	p
Yaş (yıl)	46.7±6.7	59.94±2.9	69.3±2.9	79.1±3.5	
Cinsiyet	321 (%19.8)	500 (%18.8)	584 (%22.8)	427 (%27.3)	<0.001
SKB (mmHg)	117±15	121±15	122±15	125±16	<0.001
DKB (mmHg)	75±11	74±10	73±10	72±10	<0.001
Kalp hızı (dakikada)	75±12	73±12	71±12	71±11	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.03±0.3	1.10±0.28	1.15±0.30	1.22±0.32	<0.001
İskemik etyolojin (%)	683 (%42.1)	1587 (%59.8)	1673 (%65.4)	1093 (%69.9)	<0.001
EF (%)	27.70±6.34	29.29±6.14	29.95±6.18	30.92±5.83	<0.001

Tablo 2. Yaş gruplarına göre enalapril ile karşılaştırıldığında S/V ile sağlanan klinik sonuçlar

Sonlanım (n)	<55 yaş (n=1624)	55-64 yaş (n=2655)	65-74 yaş (n=2557)	≥75 yaş (n=1563)
KV ölüm veya hastaneye yatış	204	178	352	253
HR (95% CI)	0.78 (0.64, 0.96)	0.76 (0.65, 0.90)	0.80 (0.68, 0.93)	0.86 (0.72, 1.04)
KV ölüm	127	117	199	144
HR (95% CI)	0.84 (0.65, 1.08)	0.79 (0.64, 0.98)	0.74 (0.60, 0.90)	0.84 (0.67, 1.06)
Hastaneye yatış	112	93	223	156
HR (95% CI)	0.75 (0.57, 0.98)	0.74 (0.61, 0.91)	0.86 (0.70, 1.06)	0.85 (0.66, 1.09)
Tüm ölümler	148	131	231	183
HR (95% CI)	0.80 (0.64, 1.02)	0.87 (0.72, 1.06)	0.81 (0.68, 0.97)	0.87 (0.71, 1.07)

n: Sayı; HR: Hazard (riziko) oranı; CI: Güven aralığı.

yaşlı hastalarda kadın cinsiyet daha fazla, tansiyon değerleri ve kreatinin seviyelerinin daha yüksek olması sürpriz değildir (Tablo 1).

Araştırmanın birincil sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatış birleşik sonucu incelendiğinde, kontrol grubunda (enalapril verilen) 75 yaşa kadar yaş grupları arasında belirgin bir fark görülmez iken, 75 yaş ve üzeri hastalarda riskin arttığı ve buna rağmen S/V nin enalapri ile olan üstünlüğünün her yaş grubunda korunduğu görülmüştür. Sadece kardiyovasküler ölüm açısından değerlendirildiğinde genç hastalarda yani <55 yaş kontrol grubunda kardiyovasküler ölümün rölatif olarak daha yüksek olduğu ama bu yaş grupları dışında artan yaşla kademeli olarak artarak seyrettiği izlenmektedir. Kardiyovasküler ölüm açısından her ne kadar ileri yaş grubunda (>75 yaş) HR yüksek saptansa dahi (HR>1.0, CI %95), her yaş grubunda S/V, enalapri ile olan üstünlüğünü korumuştur. Diğer sonlanım noktası olan KY nedeniyle hastaneye yatışlar incelendiğinde, özellikle 75 yaş ve üzeri hastalarda dahi kontrol grubuna

göre hastaneye yatışların S/V ile daha az görülmesi, oldukça çarpıcıdır. Yine tüm nedenlere bağlı ölüm genç hastalarda daha yüksek görülmekle beraber, S/V tüm yaş gruplarında enalapri ile oranla anlamlı şekilde üstün bulunmuştur (Tablo 2).

İlaçların yan etki profillerine bakıldığında aslında yaş arttıkça ilaçların yan etkisinin artması bekleniyor olmasına rağmen gruplar arasında çok büyük farklılıklar gözlenmemiştir. En sık görülen yan etki olan hipotansiyon hem S/V hem de Enalapri ile bağlı olarak genç hasta ve >75 yaş hastalarda izlenmiş, bazı hastalar hipotansiyona bağlı tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardır ama her iki grup arasında yan etki profili açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

KY global olarak tüm dünyada gerek ölüm oranının gerekse de hastaneye yatış oranlarının yüksek olması, dolayısı ile de sağlık ödemelerinde en gelişmiş ülkelerin bile bütçelerini zorlaması nedeniyle en önemli problemlerden biri olarak güncelliğini korumaktadır. DSÖ sağlıklı bir yaşlılığın gençlikten çok da farklı geçmeyeceğini öne sürmektedir ama hastalıkla

beraber yaşlılık, daha zor tedavi, daha fazla hastane yatışı ve daha fazla yan etki anlamı taşımaktadır. Tüm bu bilinen genel sonuçların aksine, KYnde hem etkili yani ölümlü ve hastalık oranlarını azaltan ve dolayısı ile de hastane yatışlarını azaltan ve bunu da daha ileri yaşta daha fazla yan etki oluşturmadan yapabilen bir molekül olarak S/V ön plana çıkmaktadır.

S/V için yaş sadece bir sayıdır; her yaşta etkili, güvenli, her yaşta güzel...

Kaynaklar

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606–19.
2. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2:440–6.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67–e492.
4. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, Alexander PT, Barrett TW, Han JH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC Heart Fail* 2014;2:269–77.
5. 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 Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576–84.
10. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* 2016;102:1342–7.