

## Sakubitril/valsartan'ın kalp yetersizliğinde yarar sağlayan etki mekanizmaları nelerdir?

 Dr. Lütfü Bekar

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

Sakubitril valsartan (LCZ696) semptomatik olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KY) tedavisinde onaylanmış bir moleküldür.<sup>[1]</sup> Bu molekül ismine rağmen sabit bir ilaç kombinasyonu değil, supramoleküler bir sodyum tuz kompleksidir.<sup>[2]</sup> Bir neprilisin inhibitörü olan sakubitril ile anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) olan valsartanın birleşiminden oluşmaktadır (Şekil 1).<sup>[3]</sup>

Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptidlerin (NP), bradikinin, glukagon, adrenomedülin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi endojen vasoaktif peptidlerin yıkımına aracılık ederek düzeylerini azaltır.<sup>[4]</sup> KY tedavisinde neprisilin inhibisyonunun amacı; bu maddelerin düzeylerinin azalmasını engelleyerek bu maddelerin azalmasına bağlı gelişen su ve sodyum birikimi, vazokonstriksiyon ve olumsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyonun önlemektir.<sup>[5]</sup>

Neprilisin inhibitörlerinin hemodinamik etkileri olumlu olmakla birlikte tek başına kullanıldıklarında klinik olarak net faydaları gösterilememiştir. Kandoksatriil ve ekadotril gibi neprisilin inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda klinik fayda sağlanamamıştır. Bu ilaçların kullanımına bağlı olarak NP seviyesinde artış izlense de beraberinde olumsuz etkisi olan anjiyotensin II seviyesinin de arttığı saptanmıştır (Tablo 1).<sup>[6,7]</sup>

Omapatrilat, neprisilin ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) dual inhibisyonunu sağlayan bir ajandır. Omapatrilatın ilk klinik çalışmaları umut vericiydi. Ancak, bir ACE inhibitörü olan enalapril ile karşılaştırıldığında omapatrilat grubunda daha fazla anjiyoödem izlendi. Bu nedenle çalışmaları durduruldu.<sup>[8]</sup> Omapatrilat ile üç proteazın birden (ACE, aminopeptidaz ve neprisilin) inhibisyonu bradikininin aşırı artışına neden olduğu ve anjiyoödem görülme sıklığında artışın bu mekanizma ile olabileceği

ileri sürülmüştür.<sup>[9]</sup> Bu durum neprisilin inhibitörünün ACE-İ'den ziyade ARB ile kombine edilmesi fikrini geliştirdi.

Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü (ARNİ) olan LCZ696 kendi sınıfının ilk örneğidir. LCZ696 ağız yoluyla alındıktan bir müddet sonra sakubitril ve valsartana ayrışır. Sakubitril (AHU-377) bir ön ilaçtır, sindiriminden 3.5 saat sonra enzimatik ayrışmayla aktif formu olan sakubitrilata dönüşür. Sakubitril ve valsartanın oluşturduğu supramoleküler sodyum tuz kompleksi, valsartanın biyoyararlanımını %40–60 oranında artırmıştır. Valsartanın ve sakubitrilatin yarı ömürleri benzerdir (sırasıyla, 12 saat ve 14 saat). Bu durum ilacın günde iki doz verilmesini gerektirir.<sup>[10]</sup>

NP'ler sodyum ve su dengesinin korunmasına yardım eden hormon ailesidir. Üç tip NP mevcuttur. Bunlar atriyal NP (ANP), beyin (veya B-tip) NP (BNP) ve C-tip NP'dir (CNP). ANP salınımı atriyal gerilim ile, BNP salınımı artmış ventrikül volüm ile, CNP salınımı ise artmış damar shear stresi ile tetiklenir. NP'ler kalp yetersizliği hastalarında görülen artmış plazma hacmi ve sol ventriküler dolum basınçlarına cevap olarak yüksek saptanırlar. NP'ler su ve tuz dengesini korumanın yanında arteriyel basıncı ve kan hacmini düzenler, venöz sistem, böbrekler ve beyine etkisi vasıtasıyla sempatik inhibisyona katkıda bulunur. NP'ler doğrudan vazodilatasyona neden olarak ventriküler ön yükü, sistemik vasküler direnci ve kan basıncını düşürür, glomerüler filtrasyon hızını artırarak su ve tuz atılımını sağlar. NP'ler ayrıca renin salınımını azaltır, böylece plazma anjiyotensin II ve aldosteron seviyesinde düşüşe neden olurlar. NP'ler dolaşımdan NP reseptör-C'ye bağlanarak ve membran metalloendopeptidaz olarak da bilinen neprisilin tarafından yıkılarak temizlenir.<sup>[11]</sup>

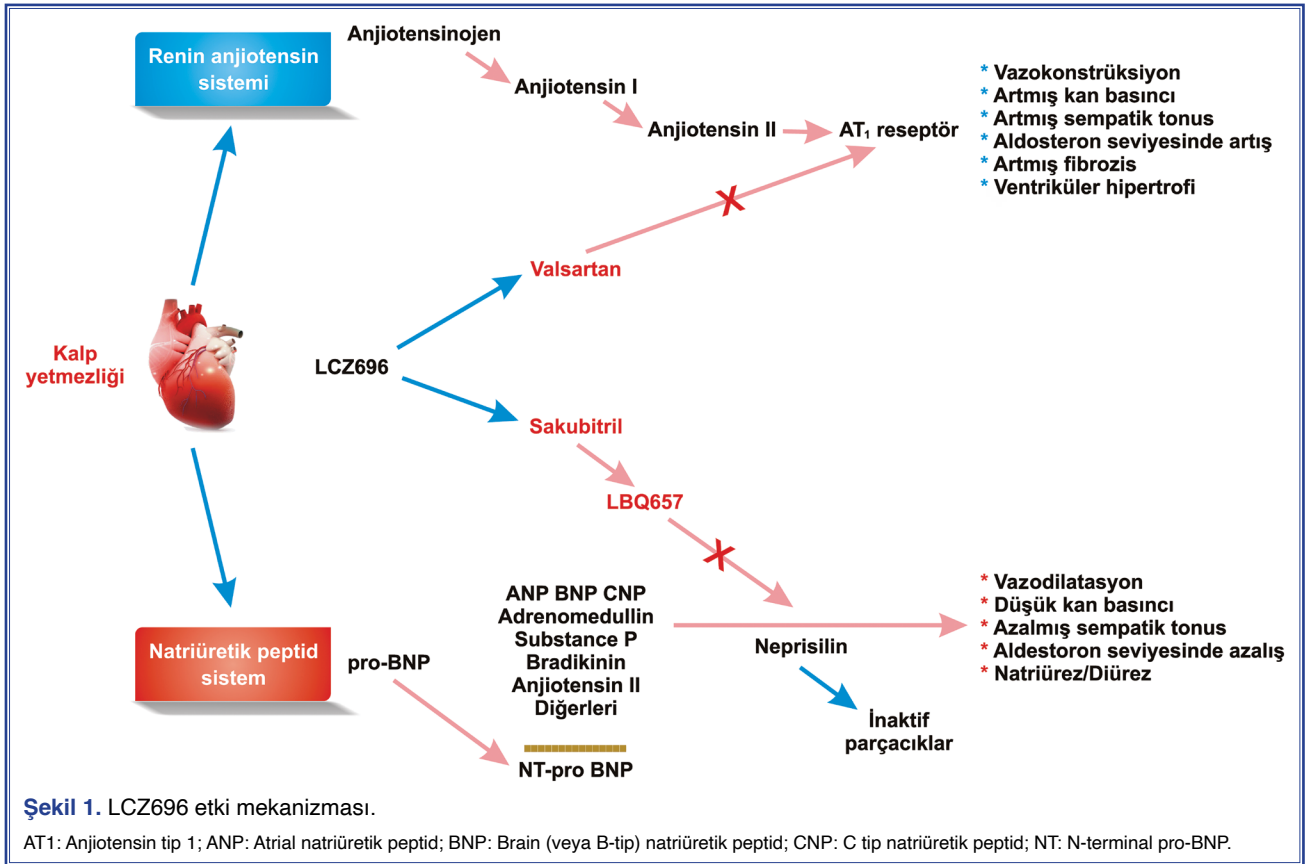
Neprisilin çeşitli dokularda üretildiği kanıtlanmış olsa da en çok böbrek dokularında üretilir. ANP, BNP,

**Yazışma adresi:** Dr. Lütfü Bekar. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Turkey.

Tel: +90 505 - 824 05 65 e-posta: lbb2006@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği





**Tablo 1. ARNİ'nin ACEİ ve neprilisin inhibitörü ile karşılaştırıldığında etki mekanizmaları**

	NEPİ	ACEİ	NEPİ+ACEİ	ARNİ
Anjiyotensin II	↑	↓	↓	↓
Renin	↓	↔	↔ ↑	↑
Aldosteron	↓	↔	↓	↓
NP veya cGMP	↑	↔	↑	↑
ET-1	↑	↔	↑	↓
Bradikinin	↑	↑	↑↑	↑
Kan basıncı	↔	↓	↓	↓
Sodyum atılımı	↑	↑	↑	↑↑
Kardiyak hipertrofi	↔ ↓	↓	↓↓	↓↓
KV fibrosis	↓	↓	↓↓	↓↓

↑: Artma; ↑↑: Belirgin artma; ↓: Azalma; ↓↓: Belirgin azalma; ↔: Değişim yok; NEPİ: Neprilisin inhibitörü; ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARNİ: Anjiyotensin reseptör/heprilisin inhibitörü; NP: Natriüretik peptid; cGMP: Siklik guanozin monofosfat; ET-1: Endotelin 1; KV: Kardiyovasküler.

CNP, bradikinin, substance P, adrenomedullin, glukagon ve vazoaftif intestinal peptid gibi birçok endojen peptidin yıkımını katalize eder ve ayrıca anjiyotensin II yıkımına katkıda bulunurlar.<sup>[4]</sup> PARADIGM-HF çalışmasında; LCZ696 ile tedavi sonucu serum BNP ve üriner cGMP (siklik guanozin monofosfat) seviyesinde artış saptanırken serum NT-proBNP ve troponin se-

viyesinde düşme saptanmıştır. BNP artışı; cGMP artışının BNP düzeyinde artışa yol açmasına ve BNP'nin neprilisine olan afinitesinin düşük olmasına bağlanmıştır. Neprilisin, N-terminal pro BNP (NT-proBNP) yıkımına aracılık etmez. Bu yüzden neprilisin inhibitörü kullanan hastaların takiplerinde NT-proBNP kullanılması önerilmiştir.<sup>[12]</sup>

LCZ696 tedavisinin NP'ler üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; LCZ696 tedavisi sonrası en hızlı ve en belirgin artış ANP'de saptanmıştır. MR-proANP, NT-proBNP, proBNP1-108 seviyelerinde tedavi sonrası azalma saptanırken, CNP seviyesinde değişiklik izlenmemiştir. BNP için ise bu durumun kullanılan kite göre değiştiği saptanmıştır. LCZ696 tedavisi sonrası kullanılan kite göre bazı hastalarda BNP düzeyi artarken, bazılarında artış olmamış, bazılarında ise azalma saptanmıştır.<sup>[13]</sup>

LCZ696 tedavisi; valsartan aracılığı ile kalp yetmezliğinde olumsuz yönde işleyen bir mekanizma olan anjiotensin II'yi bloke ederken, sakubitril aracılığı ile de olumlu yönde işleyen bir mekanizma olan NP sistemini aktive ederek etki gösterir.

### 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. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dualacting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Lett.* 2012;53:275–6.
3. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–14.
4. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Sen-  
ni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017;19:710–7.
5. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:663–70.
6. McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candoxatril, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:79–84.
7. Cleland JG, Swedberg K. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in heart failure. The International Ecadotril Multi-centre Dose-ranging Study Investigators. *Lancet* 1998;351:1657–8.
8. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6. PubMed
9. Marques da Silva P, Aguiar C. Sacubitril/valsartan: An important piece in the therapeutic puzzle of heart failure. *Rev Port Cardiol* 2017;36:655–68.
10. McCormack PL. Sacubitril/Valsartan: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Drugs* 2016;76:387–96.
11. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357–68.
12. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
13. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, et al. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1273–84.