

Değerli meslektaşlarım,

Anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNİ) olan sakubitril/valsartan'ın 2014 yılında sonuçları açıklanan PARADIGM HF çalışmasında<sup>[1]</sup> ortaya konan etkinlik ve güvenliğine ilişkin verileri düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Bugüne kadar DEF-KY'de yapılan ilaç çalışmaları içinde en büyük hasta popülasyonuna sahip olan PARADIGM-HF çalışmasında sakubitril/valsartan'ın, DEF-KY tedavisinde mortalite ve morbidite etkinliği kanıtlanmış enalapril ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler (KV) mortalite, KY nedenli hastane yatışları ve tüm nedenli mortaliteyi anlamlı azaltması ve bu klinik yararları sağlarken enalapril'e göre böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeylerini daha olumlu etkilemesi bir anda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACEİ) sakubitril/valsartan'ın gerisine düşürmüştür. Aynı zamanda, DEF-KY tedavisinde sempatik aktivite ve renin anjiyotensin sistemi (RAS) gibi hep kötüye işleyen sistemleri bloke etmeye yönelik kullanılan ilaç tedavisi anlayışını değiştirmiş ve bir taraftan kötüye işleyen RAS mekanizmasını bloke eden diğer taraftan iyiye işleyen natriüretik peptid sistemini aktive eden ikili etki mekanizması ile sakubitril/valsartan DEF-KY tedavisine yepyeni bir boyut getirmiştir. Bu nedenle, bundan sonra yapılacak çalışmalarda, klasik RAS inhibisyonundan farklı mekanizmalar üzerinden etkili ilaç araştırmalarının ağırlık kazanacağını öngörmek yanlış olmayacaktır. Nitekim yakın zamanda sonuçları açıklanan çalışmalar, sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)-2 inhibisyonu (DAPA-HF-Dapagliflozin)<sup>[2]</sup> ve guanilaz siklaz stimülasyonu (VICTORIA-Verisiguat) mekanizmaları üzerinden etkili ilaçların da KY'de etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Kanıtla dayalı ilaç tedavisinin optimal kombinasyon ve optimal dozlarda kullanılması istenen klinik sonuçların elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Daha önce yapılan analizler, KY'de etkinliği

kanıtlanmış ACEİ/ARB, beta-bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinden (MRA) oluşan üçlü kombinasyonla beklenen survi artışının 3 katına çıkarılabileceğini göstermiştir.<sup>[3]</sup> PARADIGM HF sonrası yapılan analizler ise ACEİ yerine sakubitril/valsartan kullanılması durumunda ilave yaklaşık 1.5 yıllık survi kazancı olacağını ortaya koymuştur.<sup>[4]</sup> Çok yeni yayınlanan analizler, yeni kanıtlara dayalı güncel ilaç kombinasyonu olan ARNI, beta-bloker, MRA, SGLT-2 inhibitörü kombinasyonu, konservatif ACEİ/ARB, beta-bloker kombinasyonuna göre tüm nedenli mortalitenin %47, KV mortalitenin %50 ve KY nedenli hastane yatışlarının %68 oranında daha fazla azaltılabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle klinik uygulamada, endikasyon dahilinde en iyi ilaç kombinasyonunu optimal dozlarda uygulamak gerekmektedir.<sup>[5]</sup>

Sakubitril/valsartan, PARADIGM HF çalışmasında ortaya çıkan klinik yararlar sonucunda KY kılavuzlarında Sınıf IB endikasyonla önerilmiş ve klinik uygulamada giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yayınlanan TRANSITION<sup>[6]</sup> ve PIONEER HF<sup>[7]</sup> çalışmalarının sonuçları sakubitril/valsartan'ın endikasyonunu ACEİ/ARB kullanmakta olan stabil NYHA II-III DEF-KY olgulardan akut KY ile hastaneye yatırılan ve klinik stabilizasyon sağlanan hastalara ve bunun ötesinde ACEİ/ARB naif veya ilk defa KY tanısı alan hastalara taşımıştır. TITRATION çalışması sakubitril/valsartan'ın olguların büyük bölümünde doz uptitrasyonunun başarıyla gerçekleştirilebileceğini göstermiştir. PROVE HF<sup>[8]</sup> ve EVALUATE HF<sup>[9]</sup> çalışmalarının sonuçları da diğer kanıtla dayalı KY ilaçlarında olduğu gibi sakubitril/valsartan'ın kardiyak tersine yeniden şekillenme üzerine olumlu etkilerini ortaya koyarak ACEİ'lere üstün klinik sonuçlarının elde edilmesindeki ek mekanizmaları açıklığa kavuşturmuştur.

Klinik uygulamada giderek artan oranlarda yer alan sakubitril/valsartan'ın klinik kullanımına ilişkin klinik

çalışmalardan ve kılavuzlardan gelen önemli bilgi ve öneriler bulunmaktadır. Ancak gerçek yaşamdaki hasta profilleri klinik çalışmalarda ki hasta profillerinden farklılık göstermektedir. Klinik çalışmalarda yer alan hasta profilleri dışında yer alan hastalarda sakubitritil/valsartan kullanımına ilişkin zorlukların yönetilmesinde belirsizlikler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca klinik çalışma ve kılavuzların ortaya koymadığı ancak klinik uygulamada yorum, yaklaşım ve değerlendirmelere ihtiyaç duyulan noktalara açıklama getirilmesi ve deneyimlerin paylaşılması gereken durumlar söz konusu olmaktadır. Bu belgede sakubitritil/valsartan'ın klinik uygulamada kullanımına ilişkin akla gelen sorular, tartışmalı konular, zorlukların yönetimi, sorunlu hastalara yaklaşım, klinik çalışmalarda elde edilen verilerin klinik uygulamada kullanımı ve yorumlanması, yeni çalışmaların sonuçları ile deneyim paylaşımları literatür bilgisine dayanarak uzman görüşleri şeklinde ele alınmıştır.

Güncel klinik uygulamada sakubitritil/valsartan tedavi yönetiminde klinisyenler için yardımcı bir belge olmasını ümit ediyoruz.

**Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Fellow of the HFA**

**Özel Sayı Editörü**

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir**

## 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. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
3. Cole GD, Patel SJ, Zaman N, Barron AJ, Raphael CE, Mayet J, et al. “Triple therapy” of heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-blocker, and aldosterone antagonist may triple survival time: shouldn't we tell patients? *JACC Heart Fail* 2014;2:545–8.
4. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med* 2015;373:2289–90.
5. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121–8.
6. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998–1007.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–48.
8. 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.
9. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1–10.