

## Sakubitritil/valsartan tedavisi sırasında hipotansiyon yönetimi nasıl yapılmalı?

 Dr. Şeyda Günay,  Dr. Osman Akın Serdar

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Sakubitritil/Valsartan kombinasyonu (S/V), PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) araştırmasıyla ispatlanan klinik faydası nedeniyle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) saptanan hastaların tedavisinde kılavuz önerilerinde yerini almıştır.<sup>[1-3]</sup>

S/V kombinasyonunda bulunan valsartanın AT1 reseptör antagonizmasıyla anjiyotensin II'nin etkilerini bloke etmesi ve neprilisin inhibitörü olan sakubitritilin natriüretik peptid düzeylerini arttırarak sistemik vazodilatasyon ve natriürez oluşturması nedeniyle hipotansiyon görülebilir. S/V kullanımında görülen hipotansiyon genellikle ilk doz alındıktan sonraki 3-5 saat içinde başlar. PARADIGM-HF araştırmasında semptomatik hipotansiyon, enalapril grubunda (%9.2) S/V grubuna (%14) göre daha az görülmüştür ( $p<0.001$ ). Benzer şekilde sistolik kan basıncı  $<90$  mmHg olacak kadar semptomatik hipotansif ataklar da enalapril grubunda (%1.4) S/V grubuna (%2.7) göre daha az görülmüştür ( $p<0.001$ ). Ancak hipotansiyon nedeniyle tedavinin kesilme oranları benzer ve nadirdir<sup>[3]</sup> (Tablo 1).

S/V formülasyonunda yer alan valsartanın biyoyararlanımı, tek başına valsartan içeren tablet formlarına göre daha fazla olup S/V'nin değişik formülasyonlarının içindeki 26 mg, 51 mg ve 103 mg valsartan, başka tablet formülasyonlarındaki sırasıyla 40 mg, 80 mg ve 160 mg'ye eşdeğerdir. Oral alım sonrasında bir ön ilaç olan sakubitritil ve valsartan ayrışır. Sakubitritil aktif metaboliti LBQ657'ye metabolize olur. Günde iki kez uygulanmasının ardından kararlı durum düzeylerine 3 gün içinde ulaşılır. Kararlı durumda, sakubitritil ve valsartan önemli düzeyde birikmezken LBQ657 1.6 kat birikme gösterir. Sakubitritil esas olarak idrarla, valsartan ise feçesle atılır. Sakubitritil, LBQ657 ve valsartan plazmadan sırasıyla yaklaşık 1.43, 11.48 ve 9.90 saatlik ortalama eliminasyon yarı ömrü (T<sub>1/2</sub>) ile atılır.<sup>[4]</sup>

Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 49 mg/51 mg'dir. Eğer hastada dehidratasyon ve/veya tuz açığı varsa (yoğun diüretik kullanımı, diyare, kusma bunlara neden olabilir), hasta ileri yaştaysa bu hastalarda semptomatik hipotansiyon gelişmesi açısından risk artar. S/V kombinasyonu başlamadan önce hastalar bu açıdan değerlendirilmeli, varsa volüm veya tuz açığı düzeltilmeli veya daha düşük dozda (günde iki kez 24 mg/26 mg) ilaç başlanmalıdır. Günlük kan basıncı takibi yapılmalıdır. Ayrıca ACEi kullanılmaktaysa ilaç kesilip mutlaka 36 saat geçmesi beklendikten sonra ilk doz başlanmalıdır. Hastanın toleransına göre S/V'nin dozu 2-4 haftada bir iki katına çıkarılarak günde iki kez 97 mg/103 mg hedef dozuna yükseltilmelidir.

Bu yaklaşıma rağmen hastalarda hipotansiyon gelişirse öncelikle kullanmakta oldukları diğer ilaçlar hipotansif etkileri açısından incelenerek diüretikler ve diğer anti-hipertansif ilaçlar için doz ayarlaması yapılmalıdır. Buna rağmen eğer hipotansiyon devam ederse, hastanın kullanmakta olduğu S/V kombinasyonunun dozu azaltılmalıdır. Bu da yeterli olmazsa geçici olarak S/V tedavisine ara verilmelidir. Tedaviyi kalıcı olarak bırakmak genellikle gerekmemektedir.

Tedavi başlangıcında sistolik kan basıncı  $\geq 100$  mmHg değilse S/V başlanmamalıdır, çünkü PARADIGM-HF çalışmasında böyle hastalar yer almamaktadır. Öte yandan PARADIGM-HF çalışmasındaki bazal kan basıncı değerleri kategorik olarak ( $<110$ , 110-120, 120-130, 130-140 ve  $\geq 140$  mmHg) değerlendirildiğinde, daha düşük bazal kan basıncı değerlerine sahip hastalar daha riskli olmakla beraber zaman içinde yüksek doz S/V kombinasyonunu tolere edebilmiş ve bazal kan basıncı daha yüksek olan gruba benzer seviyede klinik fayda elde etmiştir.<sup>[5]</sup>

Özetle:

- 1) DEF-KY hastalarında S/V kombinasyon tedavisi belirgin klinik fayda sağlar,



**Tablo 1. Sakubitritil/Valsartan kullanımının hipotansiyon tablosu ile ilişkisi**

	S/V (N=4187) sayı, %	Enalapril (N=4212) sayı, %	p
Hipotansiyon			
Sempomatik	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Semptomatik ve SKB< 90 mmHg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Hipotansiyon nedeniyle tedavinin kesilmesi	36 (0.9)	29 (0.7)	0.38

S/V: Sakubitritil/valsartan kombinasyonu; SKB: Sistolik kan basıncı.

- 2) S/V kombinasyonu ile semptomatik hipotansiyon gelişebilir. Tedaviye başlamadan önce hastaların bazal kan basıncı değerleri, kullanmakta oldukları diğer ilaçlar ve hipotansiyon gelişimi açısından ek risk faktörlerinin olup olmadığı değerlendirilmeli ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Günlük kan basıncı takibi yapılmalıdır.
- 3) Hipotansiyon gelişmesi halinde hemen S/V kombinasyon tedavisi bırakılmamalı, hipotansiyon yönetilmeye çalışılmalıdır.
- 4) PARADIGM-HF çalışması sonuçları, post hoc analizler ve kılavuz önerilerine göre hipotansiyon, sakubitritil/valsartan'dan kaçınılması için bir neden değildir.

### Kaynaklar

1. 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.

2. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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. *Circulation* 2016;134:e282–93.
3. 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.
4. ENTRESTO [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; November 2018.
5. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2017;38:1132–43.