

Beta-bloker hedef dozun altında olan olgularda sakubitril/valsartan başlanabilir mi ve başlanırsa klinik yarar sağlar mı?

Dr. Yılmaz Güneş

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bolu

Beta-blokerler (BB) düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY) tedavisinin temel taşlarından olup ölüm ve kalp yetmezliği (KY) nedeni hastane yatışlarını azalttıkları ve yaşam kalitesinde düzelleme sağladıkları çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.^[1]

Bisoprolol, metoprolol ve karvedilol ile NYHA II-IV KY hastalarında yapılan çalışmalarda mortalitede yaklaşık %35 azalma saptanmıştır.^[2] Kılavuzlarda kararlı klinik durumu olan DEFKY hastalarında BB'lerin düşük dozda başlanarak tolere edilebilen maksimum dozlara titre edilmesi tavsiye edilmektedir. Ancak çok sayıda çalışma verisi birikimine ve klinik tecrübeye rağmen klinik pratikte optimum veya tolere edilebilen maksimum BB doza ulaşma konusunda sorunlar devam etmektedir.

COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) çalışmasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) [veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)] ile diüretik tedavi almakta olan, hacim yüklenmesi olmayan, istirahat ya da minimal eforla semptomatik olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%25 olan hastalar plasebo ya da karvedilole randomize edilerek ortalama 10,4 ay takip edildiler. Başlangıçta 2x3.125 mg/g olan karvedilol dozu 2 hafta aralıklarla sırasıyla 2x6.25, 2x12.5 ve 2x25 mg/g doza titre edildi. Yıllık mortalite karvedilol ile %12.8, plasebo ile %19.7 ve risk azalması %35 bulundu (p=0.00004). KY nedeni hastane yatışları karvedilol ile %40 azaldı (p<0.0001). Doz titrasyonu açısından üç aylık dönemde hastaların %77.6'sında hedef doza ulaşılabildi ve %70.5'i çalışma süresince bu tedavi dozunu idame edebildi. Takip döneminde hastaların %38.3'ünde doz azaltılmış, 12.6%'sında ise karvedilol tamamen bırakılmıştı.^[3] USCS (U.S Carvedilol HF Study) çalışmasında ise karvedilol 2x6.25 veya 2x12.5 mg/g dozunda başlandı. Ortalama karvedilol

dozu 45±27 mg olup 2x25 mg hedef dozu hastaların %80'ine verilebildi (Tablo 1).^[4]

CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) çalışmasında LVEF <%35, NYHA III-IV olan DEFKY hastalarında bisoprolol 1x1.25 mg/g den başlanarak 1x10 mg/g hedef dozuna titre edildi. Ortalama 1.3 yıl takip döneminde bisoprolol tüm nedeni mortaliteyi %34, KV mortaliteyi %29, KY nedeni hastane yatışını %36 azalttı. 10 mg/g dozuna hastaların sadece 42%'sinde ulaşılabildi. Hastaların yarısında hedef dozun >%75'i idame edilebildi (Tablo 1).^[5]

MERIT-HF çalışmasında, LVEF <%40 ve NYHA II-IV hastalara metoprolol süksinat 1x12.5 mg/gün (NYHA III-IV) ya da 1x25 mg/gün (NYHA II) başlanıp 8 haftanın üzerinde hedef doz olan 200 mg'a çıkıldı. Hastaların %64'ünde 200 mg/g hedef doza ulaşıırken %87'sinde >100 mg/g doz sağlandı. Ortalama metoprolol dozu günlük 159 mg'dı. Ortalama bir yıllık takipte plaseboya göre tüm nedeni mortalitede %34, KY'ye bağlı mortalitede %49 görece risk azalması sağlandı (Tablo 1).^[6]

DEFKY'de, ACEİ/ARB ve BB'ler sınıf I endikasyon ile önerilmektedir. Ayrıca tolere edilebilen maksimum hedef dozlara çıkılması tavsiye edilmektedir. Ancak gerçek yaşamda BB dozları genellikle hedef dozun altında kalmaktadır. Nitekim OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) kayıt çalışmasında KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yatış sırasında ortalama BB dozu hedef dozun yarısı kadar olup taburculukta hastaların <%10'u hedef dozu almaktaydı. Taburculuk sonrası hedef dozda BB alanların oranı 60 günde %17.5 ve 90 günde %7.9 idi.^[7] Yaşlılarda bisoprolol ve karvedilolün tolerabilitesinin değerlendirildiği CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) çalışmasında da hastaların sadece %31'inde hedef BB dozuna ulaşılmıştı.^[8]

Yazışma adresi: Dr. Yılmaz Güneş, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Turkey.

Tel: +90 505 - 719 40 45 e-posta: yilmaz.gunes@ibu.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



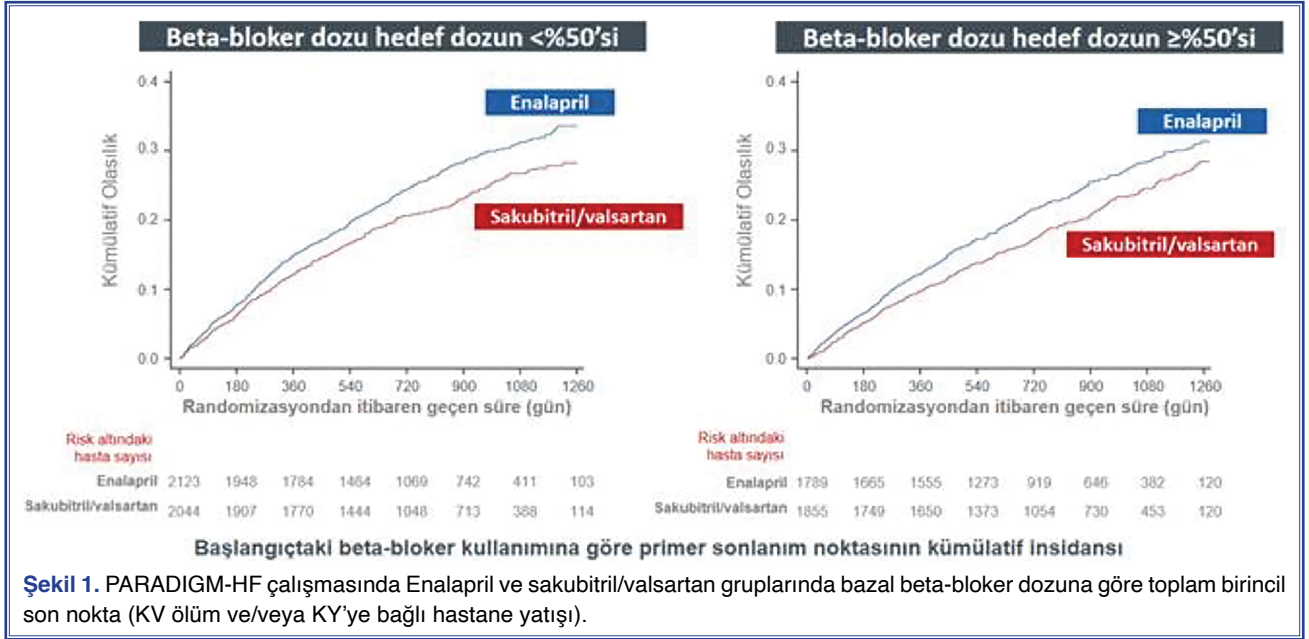
Tablo 1. Kalp yetmezliğindeki bazı ana çalışmalarda beta-bloker dozları

	USCS (n=1094)	MERIT-HF (n=3991)	CIBIS II (n=2647)	COPERNICUS (n=2708)
Beta-bloker	Karvedilol	Metoprolol süksinat	Bisoprolol	Karvedilol
Başlama dozu	2x6.25 mg/g	1x12.5 mg/g	1x1.25 mg/g	2x3.125 mg/g
Hedef doz	2x25–50 mg/g	1x200 mg/g	1x10 mg/g	2x50–100 mg/g
Ortalama doz	45 mg/g	159 mg/g	7.5 mg/g	37 mg/g
Titrasyon süresi	2–10 hafta	1–8 hafta	1–15 hafta	1–8 hafta
Ölümde azalma	65% (p<0.001)	34% (p<0.001)	34% (p<0.001)	35% (p<0.001)

USCS: U.S Carvedilol HF Study; CIBIS II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study.

Tablo 2. PARADIGM-HF çalışmasında bazal beta-bloker dozuna göre klinik sonuçlar

BB dozu	Birincil son nokta				Kardiyovasküler ölüm			
	Enalapril n/N (%)	Sacubitril/valsartan n/N (%)	HR (95% CI)	Etkileşim p değeri	Enalapril n/N (%)	Sacubitril/valsartan n/N (%)	HR (95% CI)	Etkileşim p değeri
<50 n=4167	566/2123 (26.7)	455/2044 (22.3)	0.82 (0.72–0.93)	0.973	353/2123 (16.6)	289/2044 (14.1)	0.85 (0.73–0.99)	0.923
≥50 n=3644	440/1789 (24.6)	390/1855 (21.0)	0.82 (0.72–0.94)		258/1789 (14.4)	229/1855 (12.4)	0.84 (0.70–1.0)	



QUALIFY çalışmasına KY hospitalizasyon sonrası 1–15 ay takip edilen 7092 hasta alındı. Kılavuz önerileri doğrultusunda hastaların ACEİ, ARB, BB, MRA ve ivabradin alma uyumlulukları araştırıldı. Uyum skoru hastaların %67'sinde iyi, %25'inde ılımlı, %8'sinde ise kötü bulundu. Hedef doz ve ≥50 hedef doz alma oranları ACEİ için %27.9 ve %63.3, ARB için %6.9 ve %39.5, ivabradin için %6.9 ve %39.5 ve BB için %14.8 ve %51.8 idi.^[9]

Kalp yetmezliğinde BB dozu mu yoksa hedef kalp hızına ulaşmak mı daha önemli sorusunun araştırıldığı bir çalışmada 2007 ile 2015 yılları arası KY nedeniyle düşük ve yüksek doz BB (karvedilol, metoprolol) alan 36174 hasta verisi incelendi ve sağlanan kalp hızından bağımsız olarak yüksek doz BB alanlarda tüm mortalite anlamlı olarak daha düşük (HR: 0.74, %95 CI: 0.72–0.76, p<0.0001) bulundu.^[10] HF-ACTION çalışmasında artan BB dozu ile orantılı olarak tüm ne-

denli ölüm ve hastane yatışlarında azalma olduğu bu faydanın >50 mg/g karvedilol eşdeğeri dozlarda daha fazla artmadığı saptandı. Takipte yüksek BB dozu ve daha düşük kalp hızının tek yönlü varyans analizinde daha düşük mortalite ile ilişkili olmasına rağmen çok yönlü varyans analiz sonrası tüm nedenli ölüm ve hastane yatışı ile sadece BB dozu ilişkii bulundu.^[11] Nitekim CIBIS II çalışmasında da bisoprololün faydası bazal kalp hızı ve takipte kalp hızındaki düşme oranından bağımsız idi.^[12] Dolayısıyla kalp yetmezliğinde tolere edilebilen yüksek BB dozuna çıkmak önemli bir hedef olmalıdır.

Kalp yetmezliğinde, PARADIGM HF^[13] çalışması ile sağkalımda artış ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı gösterilen sakubitritil/valsartan, 2016 ESC ve ACC/AHA Kalp Yetersizliği kılavuzları tarafından Sınıf IB endikasyonla önerilmektedir. Avrupa kılavuzuna ACEİ (veya ARB), BB ve MRA kullanımına rağmen yakınmaları devam eden olgulara ACEİ yerine ARNI başlanmasını önerirken, ACC/AHA kılavuzu ACEİ veya ARB'yi tolere edebilen ve yakınmaları süren hastalarda MRA kullanmasını ARNI'ye geçebileceğini belirtmektedir.^[14]

PARADIGM-HF çalışmasında hastaların %93'ü BB, %80'i diüretik, %54'ü MRA kullanmaktaydı. Sakubitritil/valsartan ile enalapril'e göre KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle hastane yatışında görece %20 risk azalması sağlandı.^[13] Hastaların kullanmakta olduğu BB, MRA, diüretik, dijital gibi mortalite ve KY üzerine olumlu etkileri bilinen tedavileri alıp almamasına göre bu fayda durumununun devam edip etmediğini araştıran alt analizler yapıldı. BB almayan hasta sayısı çok az olduğu için BB alan ve almayan hastalarda sakubitritil/valsartanın ek faydasını kıyaslamak istatistiksel olarak mümkün değildi. Bu nedenle hastalar kılavuz önerilerindeki hedef BB dozlarının (karvedilol 50 mg, bisoprolol 10 mg, metoprolol 200 mg, nebivolol 10 mg) \geq %50'sini alan ve <%50'sini alanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. BB kullanan hastaların %47'si (n=3645) hedef dozun \geq %50'sini almaktaydı. Sakubitritil/valsartanın Enalapril'e göre ilave faydası hem <%50 hem de \geq %50 hedef dozunda BB alan hastalarda benzer bulundu. Enalapril verilenlere göre sakubitritil/valsartan verilenlerde birincil son nokta (KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış) hem düşük hem de yüksek BB dozu alanlarda %18 daha az idi. KV ölüm ise düşük BB dozu alanlarda %15, yüksek BB dozu alanlarda %16 daha az idi (Tablo 2) (Şekil 1). Dolayısıyla sakubitritil/valsartan'ın DEFKY de yararlı etkileri eşlik eden BB dozundan bağımsız bulundu.^[15]

Sonuç olarak, KY de sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine faydası kanıtlanmış olan BB'ler hastaların önemli bir kısmında hedef dozda kullanılmamaktadır. Sakubitritil/valsartan KY tedavisinde kullanılan BB dozundan bağımsız olarak, gerek tavsiye edilen hedef dozlarda gerekse daha düşük dozlarda BB alan KY hastalarında, ilave fayda göstermekte, ölüm ve KY nedenli hastane yatışlarını azaltmaktadır.

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. Bhatt AS, DeVore AD, DeWald TA, Swedberg K, Mentz RJ. Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement?. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2542–50.
3. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
5. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
7. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Am J Cardiol* 2008;102:1524–9.
8. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670–80.
9. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail* 2016;18:514–22.
10. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Sawada S, Kamalsh M. Higher beta-blocker dose versus lower heart rate in patients with heart failure due to systolic dysfunction. *JACC* 2017;69:666.
11. Fiuzat M, Wojdyla D, Kitzman D, Fleg J, Keteyian SJ, Kraus WE, et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:208–15.
12. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlein-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001;103:1428–33.

13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2014;16:817–25.
14. Sarı İ, Çavuşoğlu Y, Temizhan A, Yılmaz MB, Eren M. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline updates: Changes, similarities, differences, and unresolved issues. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:625–36.
15. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003212.