

## Sakubitril/valsartan kullananlarda gelişen hipertansif atak kontrolü için kaptopril kullanılabilir mi?

Dr. Ümit Yaşar Sinan, Dr. Mehmet Serdar Küçükoglu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Sakubitril/valsartan (S/V), semptomatik (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) evre II-IV), düşük ejection fraksiyonlu kronik kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımı onaylanan ilk anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörüdür (ARNI).<sup>[1]</sup> PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial) çalışmasında, S/V kombinasyonu ambulatuvar semptomatik (NYHA II-IV) DEF-KY hastalarında enalapril kıyasla birincil birleşik sonlanım noktasında (kardiyovasküler nedenli ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı yatışlarda) %20 göreceli risk azalması sağlamıştır.<sup>[2]</sup> İki grup arasında güvenilirlik ve tolerabilite açısından fark bulunmamıştır. Kombinasyonun bileşenlerinden valsartan, angiotensin reseptör blokleri (ARB) olarak etki ederken, sakubitril bir nötral endopeptidaz (NEP) olan neprilisini inhibe etmektedir. Neprilisin inhibisyonu sonucu bu enzimle yıkılan endojen vazoaaktif peptidlerin (natriüretik peptidler, bradikinin, adronemedüllin, glukagon ve vazoaaktif intestinal peptid vb.) düzeyleri artmaktadır. Böylelikle KY fizyopatolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sistemindeki aşırı aktivasyona bağlı oluşan negatif etkiler (vazokonstrüksiyon, aşırı proliferasyon, fibrosis ve negatif yeniden şekillenme) 2 basamak üzerinden (hem RAS blokajı hem de neprilisin inhibisyonu) engellenmiş olur. Ancak bu vazoaaktif peptidlerin özellikle de bradikinin düzeyindeki artış kuru öksürük, anjiyoödem gibi yan etkilerle de ilişkilendirilmektedir.

KY tedavisinde RAAS blokajına neprilisin inhibitörü eklenmesinin KY'ne bağlı ölümleri ve hastaneye yatışları azaltabileceği teorisinin ilk sınındığı çalışmalardan biri OVERTURE (The Omapatrilat Versus Enalaprilat Randomized Trial of Utility in Reducing Events) çalışması olmuştur. Bu çalışmada kombine anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve neprilisin

inhibitörü olan omapatrilat (40 mg/gün), KY'ne bağlı ölümleri ve hastaneye yatışları azaltmada enalapril (20 mg/gün) eşit etkinlikte (non-inferior) bulunmuştur.<sup>[3]</sup> Anjiyoödem sıklığı ise omapatrilat grubunda (24 hasta) enalapril kıyasla (14 hasta) daha yüksek (%0.8 & %0.5) bulunmuştur. Bu hastalardan sadece 3 tanesinde (2'si enalapril, 1'i omapatrilat grubunda) tedavi için hastaneye yatış gerekirken, hiçbir hastada entübasyon gereksinimi veya ölüm gerçekleşmemiştir.<sup>[3]</sup> Omapatrilata bağlı gelişen anjiyoödem sıklığı, KY hastalarında hipertansiyon hastalarına göre daha az sıklıkta görülmüş ve neden olarak ise, KY hastalarının, bradikinine bağlı gelişen kutanöz eksüdasiyona, hipertansiyon hastalarından daha dirençli olmaları gösterilmiştir. Omapatrilat, KY'ye bağlı ölüm ve hastaneye yatışları azaltmada ACE-İ tekli tedavisine karşı üstün olmaması ve antihipertansif olarak da kabul edilemez sıklıkta anjiyoödem yapması nedeniyle bu endikasyonla kullanım onayı alamamıştır.<sup>[3,4]</sup> Bu yüksek anjiyoödem sıklığı, omapatrilatın bradikininin yıkan hem ACE hem de neprilisin enzimini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Omapatrilat ayrıca bradikininin yıkan amino peptidaz P enzimini de basılamaktadır.<sup>[5]</sup> S/V kombinasyonunda ise RAAS blokajı ACE inhibisyonu (veya amino peptidaz P) üzerinden değil anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1) üzerinden olmaktadır. Bu nedenle anjiyoödem sıklığını azaltabilmek adına daha sonraki çalışmalarda (PARADIGM-HF vb.) KY patofizyolojisinden sorumlu nörohormonal sistemin (RAAS sistemi, sempatik sinir sistemi) modülasyonu ARNI'lerle sağlanmaya çalışıldı.<sup>[6]</sup> PARADIGM-HF çalışmasında anjiyoödem sıklığı S/V grubunda enalapril grubuna göre sayısal olarak daha fazla olsa da istatistiksel olarak 2 grup arasında fark saptanmadı (%0.5 & %0.2; p=0.13).<sup>[2]</sup> S/V kullanımına bağlı anjiyoödem riski daha önceki neprilisin inhibitörlerine göre (omapatrilat %2.2) daha düşüktü.<sup>[4]</sup> Yine PARADIGM-HF



çalışmasında, enalapril ve S/V kombinasyonunun maksimal dozuna tolerabilitenin değerlendirildiği hazırlık (run-in) aşamasında, ACE ve neprilisin inhibisyonunun örtüşmesine bağlı gelişen anjiyoödem riskini en aza indirmek için S/V kombinasyonunu başlamadan 1 gün önce (yaklaşık 36 saat, arınma-washout periyodu) enalapril kesildi.<sup>[4]</sup>

ACE-İ ile S/V kombinasyonun birlikte kullanılması ise anjiyoödem riskini daha çok artırmaktadır.<sup>[7]</sup> Enalapril vb. ACE-İ'lerinden S/V geçildiğinde arada 36 saat arınma periyodu bırakılmalıdır. ACE-İ + S/V birlikte kullanımına bağlı bazıları ciddi seyreden 55 anjiyoödem olgusu bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Bu hastalar halihazırda ACE-İ kullanırken semptomatik KY (NYHA II-IV) olmaları nedeniyle S/V kombinasyonuna geçen ve <36 saat içinde ilaç başlanan hastalardır ve 11 tanesinde anjiyoödem nedeniyle hastaneye yatış gerçekleşmiştir. TRANSITION çalışmasında akut KY tablosu ile yatırılan KY hastaları, başvuru öncesi RAAS blokeri kullanım durumlarına göre sınıflandırılıp, stabilizasyon sonrası 2 gruba randomize edilmişlerdir; bu gruplar 1. Taburculuktan ≥12 saat önce başlanan S/V kombinasyonu veya 2. Taburculuktan 1–14 gün sonra başlanan S/V kombinasyonu gruplarıdır.<sup>[9]</sup> Hastaların yaklaşık %75'i halihazırda RAAS blokeri kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Her iki grupta da ACE-I kullanan hastalarda S/V kombinasyonuna geçerken, 36 saat arınma (washout) periyodu uygulanmıştır.<sup>[10]</sup> Anjiyoödem 3 hastada (2 hasta taburculuk öncesi, 1 hasta taburculuk sonrası S/V başlanan grupta) görülmüştür. Hiçbir hastada hastane yatışı veya solunum sıkıntısı gelişmemiştir.<sup>[9]</sup>

Bu bulgular ışığında KY nedeniyle S/V kombinasyonu kullanan bir hastada HT atak sırasında anjiyoödem riski nedeniyle mümkünse kaptopril dahil ACE inhibitörü kullanılmamalıdır. Kaptoprilin biyolojik yarılma zamanı (2–5 saat civarında) kısadır. Eğer S/V kullanan bir kişiye HT atak sırasında yanlışlıkla kaptopril verilirse hasta anjiyoödem gelişimi açısından izlenmelidir. Molekülün kısa etkili olması ve anjiyoödem gelişme bile ciddi seyretme ihtimalinin (hastaneye yatış veya entübasyon gerektiren) düşük olması

nedeniyle 24 saat içinde bu riskin ortadan kalkacağını söylemek mümkündür.

## Kaynaklar

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, 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. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476–88.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–73.
3. 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.
4. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
5. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol* 2008;153:947–55.
6. Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:495–504.
7. Entresto [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ; Aug 2015.
8. FDA Advise-ERR: Concomitant use of Entresto and ACE inhibitors Can Lead to Serious Outcomes. Available at: <https://www.ismp.org/resources/fda-advise-err-concomitant-use-entresto-and-ace-inhibitors-can-lead-serious-outcomes>. Accessed Jul 17, 2020.
9. 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.
10. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Noè A, Carr D, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail* 2018;5:327–36.