

ICD/CRT kararındaki optimal medikal tedavi koşulu içinde sakubitril/valsartan yer almalı mı?

 Dr. Fethi Kılıçaslan

Medipol Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Kalp yetersizliği (KY) tedavisinin amacı hastalığa bağlı mortalitenin ve morbiditenin azaltılmasıdır. KY tedavisinde ilk ve ana tedavi farmakolojik tedavidir.^[1-3] Ancak ilaç tedavisindeki gelişmelere rağmen bu hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olması ICD/CRT implantasyonu gibi ilaç dışı tedavilerin sıklıkla kullanılmasına yol açmıştır.^[1-8]

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) tedavisinde kullanılan ana ilaçlar beta-blokerler (BB), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)/anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), ve diüretiklerdir.^[1-3] Son yıllarda bu hastalarda sakubitril/valsartan (S/V) da klinik kullanıma girerek KY tedavisinin ana ilaçlarından birisi haline gelmiştir.^[9] Ayrıca seçili KY hastalarında ivabradin, isosorbid dinitrat-hidralazin (İSDN-H) ve digoksin de kullanılmaktadır. KY olan hastalarda bu ilaçların kılavuzların önerdiği doz ve kombinasyonlarda kullanılmasına optimal medikal tedavi (OMT) denmektedir. DEF-KY tedavisinde mortaliteyi azalttıkları kanıtlanan ACEİ/ARB, BB, MRA'lar ve S/V kılavuzlar tarafından sınıf I endikasyonla önerilmektedir (Tablo 1). Bu ilaçlar ayrıca semptomatik düzelme, yaşam kalitesinde artma ve KY nedenli hastaneye yatışta azalma sağlamaktadır.^[1-8]

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda ve semptomatik KY hastalarında kontrendikasyon yoksa ACEİ tedavi başlanmalıdır. ACEİ tedavisine mutlaka BB'ler eklenmelidir. ARB'ler, ACEİ'lerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak kullanılmaktadır. ACEİ/ARB ve BB tedavisine eklenen MRA, NYHA II-IV KY olan hastalarda mortalite ve KY nedenli hospitalizasyonu daha da azaltmaktadır. Semptomatik olan hastalarda İSDN-H kombinasyonunun tedaviye eklenmesi özellikle siyahi ırkta yararlı olmaktadır. DEF-KY'de ACEİ/ARB'ye intolerans veya kontrendikasyon olan hastalarda İSDN-H alternatif bir tedavi seçeneği ola-

rak kullanılabilir. ACEİ, BB bloker ve MRA tedavine rağmen semptomatik olan ve kalp hızı ≥ 70 vuru/dk olan sinus ritmindeki hastalarda tedaviye ivabradin eklenmesi önerilmektedir. BB ilaçlara intolerans veya kontrendikasyon olan hastalarda ivabradin veya digoksin BB yerine kullanılabilir. Bu hastalarda, atriyal fibrilasyon varsa, ventrikül hızını yavaşlatmak için sadece digoksin kullanılabilir. Hasta sinus ritminde ise öncelikli olarak ivabradin veya alternatif olarak digoksin verilebilir. Digoksinin DEF-KY'de mortalite üzerine etkinliği gösterilememiştir. Ancak digoksin semptom ve rehospitalizasyon üzerine faydalıdır. DEF-KY'de konjestif semptomları olan tüm hastalara diüretik tedavi verilmelidir. Diüretikler mortaliteye etkili değildir ancak semptomatik rahatlama sağlamakta ve hayat kalitesini artırmaktadır.^[1-8]

Sakubitril/valsartan kombinasyonu anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNİ) adı verilen grubun ilk üyesidir. Sakubitril neprilisin inhibisyonu sağlarken valsartan AT1 blokajı ile etkili olmaktadır. DEF-KY'de yapılan en geniş hasta sayılı klinik çalışmalardan birisi olan PARADIGM HF çalışmasında, S/V'ın DEF-KY'de etkinlik ve güvenilirliği bir ACEİ olan enalapril ile karşılaştırılmıştır.^[9] Çalışmaya, NYHA II-IV, EF < 40 olan ve BB ve ACEİ/ARB kullanan 8442 hasta alınmıştır. 6 haftalık run-in periyodundan sonra hastalar S/V (2x200 mg/gün) veya enalapril (2x10 mg/gün) kollarına randomize edilmiştir. Çalışma S/V'ın enalapri ile belirgin üstünlüğü nedeniyle ortalama 27 aylık takip süresi sonunda erken sonlandırılmıştır. PARADIGM HF çalışması, S/V'ın enalapri ile göre kardiyovasküler mortalite veya KY nedenli hospitalizasyonu %20 (p<0.001), tek başına kardiyovasküler mortaliteyi %20 (p<0.001), tek başına KY hospitalizasyonu %21 (p<0.001) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 (p<0.001) azalttığını göstermiştir. PARADIGM-HF çalışmasında ölümlerin çoğu (%80.9) kardiyovasküler nedeniydi. Morta-

Yazışma adresi: Dr. Fethi Kılıçaslan, Medipol Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 530 - 417 83 34 e-posta: drfkilicaslan@yahoo.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi önerileri

Öneri	ACC/AHA	ESC
ACEİ	I	I
BB	I	I
ARB (ACEİ tolere edilemiyorsa ve kontrendike ise)	I	I
Sakubitril/Valsartan	I	I
MRA (ACEİ ve BB tedavisine rağmen semptomatik KY hastalarında)	I	I
İvabradin (ACEİ/ARB ve BB tedavisine rağmen semptomatik KY hastalarında)	IIa	IIa
Hidralazin-nitrat (ACEİ, BB ve MRA tedavisine rağmen ciddi semptomatik olan Afrikan-Amerikan KY hastalarında)	I	IIa
Hidralazin-nitrat (semptomatik KY hastalarında ACEİ/ARB tolere edilemiyorsa ve kontrendike ise)	IIa	IIb
Konjestif KY semptomları için diüretik tedavi	I	I

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; BB: Beta-blokerler; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; MRA: Minerolokortikoid reseptör antagonistleri; KY: Kalp yetersizliği.

lite hastaların %44.8'inde ani kardiyak ölüm (AKÖ) ve %26.5'inde pompa yetersizliğine bağlıydı. S/V ile AKÖ ve pompa yetersizliğine bağlı ölümlerde sırası ile %20 ve %21 rölatif risk azalması sağlandı.^[10] Bu olumlu sonuçlar S/V'ın KY tedavi kılavuzlarında güçlü bir şekilde önerilmesine neden olmuştur. 2016 yılında yayınlanan ESC kılavuzu ACEİ, BB ve MRA ile optimal tedaviye rağmen semptomatik olan ambulator DEF-KY hastalarında ACEİ yerine S/V başlanmasını önermektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B).^[4] ESC tarafından 2019 yılında yayınlanan güncellemede bu öneriye ilaveten yeni başlayan KY veya dekompanse kronik KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ACEİ veya ARB değil tercihan S/V başlanmasının düşünülebileceği önerilmiştir.^[7] ACC/AHA kılavuzu S/V'ı Sınıf I endikasyonla önermektedir. ACC/AHA kılavuzu ayrıca ACEİ veya ARB kullanan ve stabil olan NYHA II/III KY hastalarında S/V tedavisine geçilmesini önermektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B-R).^[6]

DEF-KY tedavisinde kullanılan ilaçlar (özellikle BB, ACEİ/ARB, MRA ve S/V) mortaliteyi azaltırlar.^[1-8] Ancak özellikle $EF \leq \%35$ olan KY hastalarında mortalite yine de yüksektir.^[11-14] ICD ventriküler aritmilere ve bradikardiye bağlı aritmik ölümleri önleyerek mortaliteyi azaltmaktadır.^[4,5] ESC kılavuzunda hemodinamiyi bozan ventriküler aritmi yaşayan hastalarda sekonder korumada AKÖ ve tüm sebeplere bağlı mortaliteyi azaltmak amacıyla ICD önerilmektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi A). Daha önce kardiyak aritmi yaşamayan hastalarda semptom düzeyi NYHA Sınıf II/III ve $EF \leq \%35$ ise primer koruma amacıyla AKÖ ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için ICD önerilir (Sınıf I, kanıt düzeyi iskemik kalp hastalığında

A, dilate kardiyomyopatiye B). Primer korumada ICD implantasyonundan önce en az 3 ay OMT yapılması önerilmektedir. Farmakolojik tedaviye dirençli ciddi semptomları olan NYHA IV hastalarda ise (CRT, ventrikül asist device veya kardiyak transplantasyon planlanmıyorsa) ICD önerilmemektedir (Sınıf III, kanıt düzeyi C).^[4] Kılavuzlarda $EF > \%35$ olan hastalarda ICD önerilmemektedir.^[4,5] Semptom düzeyi NYHA I olan hastalar için ESC kılavuzunda ICD implantasyonu için özel bir öneri yoktur.^[4] ACC/AHA kılavuzu NYHA I olan hastalarda $EF \leq \%30$ ise ICD önermektedir.^[5]

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, DEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltır.^[2,4] OMT'ye rağmen $EF \leq \%35$, sinüs ritmi, sol dal bloğu, ve $QRS \geq 150$ msn olan semptomatik KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için CRT önerilmektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi A). Bu grup hastalarda QRS süresi 130–149 msn ise CRT önerisi yine Sınıf I ancak kanıt düzeyi B'dir. Sol dal bloğu olmayan semptomatik KY hastalarında OMT'ye rağmen $EF \leq \%35$, sinüs ritmi, ve $QRS \geq 150$ msn ise mortalite ve morbiditeyi azaltmak için CRT Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir. Bu grup hastalarda QRS süresi 130–149 msn ise CRT önerisi Sınıf IIb ve kanıt düzeyi B'dir. Hastalarda atriyal fibrilasyon varsa (sinüs ritmine dönmesi bekleniyorsa veya tam biventriküler pacing sağlanacak ise), OMT'ye rağmen NYHA III-IV, $EF \leq \%35$ ve $QRS \geq 130$ msn ise KY semptomlarını düzeltmek ve mortalite ve morbiditeyi azaltmak için CRT önerilmektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi B).^[4]

Kılavuzlarda hem ICD hem de CRT implantasyonundan önce OMT şartı özellikle vurgulanmaktadır.^[1-8] Bu süre en az 3 ay olarak belirtilmektedir. OMT

sol ventrikül remodelingini tersine çevirebilmektedir.^[15-17] ICD/CRT endikasyonu için hastalarda değerlendirme anındaki klinik durum ve özellikle EF önemlidir. 3 aylık OMT sonrasında EF değeri yükselerek >%35 olan hastalarda artık ICD/CRT endikasyonu ortadan kalkmaktadır. ICD/CRT kılavuzlarına kaynak oluşturan klinik çalışmalar S/V'ın kılavuzlarda standart tedavi olarak önerilmesine yol açan PARADIGM-HF çalışmasından önce yapılmıştır.^[4,5] Dolayısıyla bu klinik çalışmalarda OMT olarak S/V dışındaki KY ilaçlarının (özellikle ACEİ/ARB, BB, MRA'lar) kullanımı baz alınmıştır. PARADIGM-HF çalışması ve sonrasındaki klinik veriler KY hastalarında S/V'ın ACEİ'den daha iyi semptom kontrolü ve EF düzelmesi sağladığını göstermektedir.^[9,16,17] Ayrıca S/V'ın olumlu anti-aritmik etkilerinin olduğu ve ventriküler aritmilerde ve AKÖ'de azalma sağladığı bildirilmiştir.^[9,10,18-22] Tüm bu veriler dikkate alındığında mortalite ve morbiditede sağladığı belirgin üstünlük nedeniyle DEF-KY hastalarında OMT'nin gerçekten "optimal" olabilmesi için ACEİ/ARB yerine S/V kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Sakubitritil/valsartan'ın semptom, mortalite, EF, ventriküler aritmi ve AKÖ üzerine olumlu etkileri düşünüldüğünde ICD/CRT implantasyonu ile sağlanacak ilave sürvi avantajı belirgin olmayabilir. Ancak S/V alan hastalarda yapılmış olan randomize ICD/CRT çalışması yoktur. Mevcut klinik bulgular ışığında teorik olarak ICD/CRT kararı vermeden önce tüm hastalara kontrendikasyon veya intolerans yoksa en az 3 ay S/V tedavisi önerilmesi teorik olarak daha mantıklı görünmektedir. Ancak bu konuda kesin karar verebilmek için S/V döneminde yapılacak yeni ve karşılaştırmalı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçükoğlu MS, Nalbantgil S, et al. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice. *Anatol J Cardiol* 2015;15:1-60.
- Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, A Çelik, Engin Ç, et al. Guide on advanced heart failure. *Updates Cardiol* 2018;1:1-79.
- Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393:1034-44.
- 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.
- 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.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused 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* 2017;70:776-803.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-86.
- Van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2756-68.
- 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.
- Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-7.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Nijst P, Martens P, Mullens W. Heart Failure with Myocardial Recovery - The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next?. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:226-36.
- Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12435.
- Almufleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7:108-13.
- de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm* 2018;15:395-402.
- Ehrlich JR. Do we still need ICDs if we have ARNi?. *Heart Rhythm* 2018;15:403-4.
- Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, Van Herendaal H, Vercaemmen J, Ceysens W, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2019;108:1074-82.
- Okutucu S, Sabanoglu C, Yetis Sayin B, Aksoy H, Bursa N, Oto A. Switching from ramipril to sacubitril/valsartan favorably alters electrocardiographic indices of ventricular repolarization in heart failure with reduced ejection fraction. *Acta Cardiol* 2020;75:20-5.
- Sarrias A, Bayes-Genis A. Is Sacubitril/Valsartan (Also) an Antiarrhythmic Drug?. *Circulation* 2018;138:551-3.