







Sakubitritil/Valsartan Kullanımının Kliniğe ve Laboratuvar Bulgularına Etkilerinin, İskemik ve Non-İskemik Kalp Yetersizliği Hastalarında Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi

The Effect of Sacubitril/Valsartan on Clinical and Laboratory Findings Comparatively in Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure Patients

 Tuğba KEMALOĞLU ÖZ^a,
 Tarık KIVRAK^b,
 Tayfun GÜROL^c,
 Regayip ZEHİR^d,
 Özer SOYLU^c,
 Bahadır DAĞDEVİREN^c

^aKardiyoloji Kliniği,
 İstanbul Medipol Üniversitesi
 Çamlıca Hastanesi,
^bKardiyoloji ABD,
 Fırat Üniversitesi Hastanesi,
^cKardiyoloji Kliniği,
 Bahçeşehir Üniversitesi
 Göztepe Medical Park Hastanesi,
^dKardiyoloji Kliniği,
 Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 29 Apr 2019
 Received in revised form: 19 Aug 2019
 Accepted: 21 Aug 2019
 Available online: 03 Sep 2019

Correspondence:
 Tuğba KEMALOĞLU ÖZ
 İstanbul Medipol Üniversitesi
 Çamlıca Hastanesi,
 Kardiyoloji Kliniği, İstanbul,
 TÜRKİYE/TURKEY
 tugbakemalogluoz@gmail.com

ÖZET Amaç: Sakubitritil/valsartan tedavisinin, enalapril'e kıyasla düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında hastaneye yatış ve mortalite riskini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir, ancak bugüne kadar ülkemizde yapılmış, sakubitritil/valsartan klinik bulgulara ve laboratuvar sonuçlarına olan etkilerini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, sakubitritil/valsartan tedavisinin kliniğe ve laboratuvar bulgularına olan etkilerini hem iskemik hem de non-iskemik DEF-KY hastalarında karşılaştırmalı olarak araştırmayı hedefledik. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, 18 yaşından büyük, KY kılavuzlarına göre sakubitritil/valsartan tedavisi başlama endikasyonu olan hastalar dâhil edildi. Tüm hastalardan tedavi başlamadan önce ve tolere edilebilen maksimal doz sakubitritil/valsartan tedavisinin 6. ayında olmak üzere iki kez ayrıntılı öykü alındı, tüm sistem fizik muayene yapıldı ve elektrokardiyogram çekildi. Venöz kanda sodyum (Na), potasyum (K), kreatinin ve NT-ProBNP düzeylerine bakıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya başlangıçta 150 hasta katıldı. Bu hastalardan 19'u takip süresini tamamlayamadığı için çalışma dışı bırakıldı ve toplamda 71'i iskemik, 56'sı ise non-iskemik KY hastası olmak üzere 127 hasta (%27,6'sı kadın) çalışmaya dâhil edildi. Her iki grupta da sistolik ve diyastolik kan basıncı, dakikadaki kalp hızı, NT-proBNP ve Na düzeyi ve haftalık furosemid ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nda anlamlı değişiklik olmazken, kreatinin ve potasyum (K) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki sakubitritil/valsartan, hem iskemik hem de non-iskemik DEF-KY'de benzer etkiler yaratmakta, her iki grupta da hastaların laboratuvar ve klinik bulgularında belirgin düzelme, semptomlarında rahatlama, haftalık furosemid ihtiyacında azalma ve kalp hızında düşüş sağlamaktadır. Bununla birlikte, yan etkiler olarak semptomatik hipotansiyon, hiperpotasemi ve GFH düşüşü açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği; LCZ 696; Kalp yetersizliği, sistolik; tedavi sonucu

ABSTRACT Objective: Sacubitril/valsartan treatment has been shown to reduce the risk of hospitalization and mortality and to improve the quality of life in patients with symptomatic heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) compared to enalapril. To the best of our knowledge, no data have compared the ischemic and non-ischemic HFrEF groups in Turkey. This study comparatively investigated the effects of sacubitril/valsartan on clinical and laboratory findings in both ischemic and non-ischemic HF groups. **Material and Methods:** This study included patients with an indication for sacubitril/valsartan treatment initiation according to the HF guidelines. All patients underwent detailed histories, physical examinations, electrocardiograms, and laboratory tests, including sodium (Na), potassium (K), creatinine, and NT-proBNP, both before and 6 months after the treatment. We then compared the pre and post treatment findings. **Results:** A total of 127 patients (27.6% female), including 71 in the ischemic HF group and 56 in the non-ischemic HF group were enrolled in the study. In both groups, systolic and diastolic blood pressures, heart rate per minute, NT-proBNP and sodium levels and weekly furosemide doses decreased significantly after sacubitril/valsartan treatment. While we observed no significant change in the glomerular filtration rate, we saw a statistically significant increase in creatinine and potassium levels. **Conclusion:** This study's results show the efficacy of sacubitril/valsartan in improving symptoms and cardiac biomarkers while reducing the need for diuretic therapy and heart rate in both ischemic and non-ischemic HFrEF patients. On the other hand, some complications (renal dysfunction, symptomatic hypotension and hyperkalemia) should be considered.

Keywords: Heart failure; LCZ 696; Heart failure, systolic; treatment outcome

Tıp alanındaki önemli gelişmelere rağmen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastaları, tekrarlayan hastaneye yatış, kalp yetersizliği (KY) kötüleşmesi ve mortalite açısından yüksek risk altındadır.¹ Avrupa’da yayımlanan son verilere göre hastanede yatan KY hastalarında 12 aylık mortalite %17 iken, tekrar hastaneye yatma riski %44 gibi yüksek değerlerdedir.² Yapılan çalışmalar sonucunda nörohumoral yolağın KY’deki önemi daha iyi anlaşılmış olup, son dönemde natriüretik peptidlerin düzeyini artıran tedaviler üzerine durulmaya başlanmıştır. Özellikle natriüretiklerin yıkımını önleyen neprilisin inhibisyonu yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkmış ve hem neprilisini hem de anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu sağlayan omeprilat denmiştir.^{3,4} Fakat bu molekülde anjiyoödem çok görülmesi nedeni ile çalışmalar erken sonlandırılmış olup KY tedavisinde yeni bir umut olarak anjiyotensin reseptör neprilisin inhibisyonu (ARNI) sağlayan sakubitril/valsartan kullanılmaya başlanmış ve sakubitril/valsartan tedavisinin enalapril kıyasla semptomatik DEF-KY hastalarının hastaneye yatış ve mortalite riskini azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.⁵⁻⁸ “Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF)” çalışmasının çeşitli alt grup analizleri yayımlanmış olmasına rağmen bugüne kadar ülkemizde, sakubitril/valsartan tedavisinin KY semptomlarına, fizik muayene bulgularına, laboratuvar sonuçlarına olan etkilerini, hastaların tedaviye uyumunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sakubitril/valsartan tedavisinin kliniğe ve laboratuvar değerlerine olan etkilerini hem iskemik hem de non-iskemik DEF-KY hastalarında karşılaştırmalı olarak araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, 18 yaşından büyük, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40’ın altında DEF-KY, New York Kalp Cemiyeti [New York Heart Association (NYHA)]’nin sınıflandırmasına göre sınıfı II-III veya IV, serum N-terminal pro brain-type natriüretik peptide (NT-pro BNP) değeri 600 pg/mL ve

üzerinde ya da son 12 ay içinde hastane yatışı olan ve NT-pro BNP’si 400 pg/mL ve üzerinde olan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, tedavi uyumu kötü, 18 yaşından küçük, akut koroner sendrom öyküsü 3 aydan yeni, takip süresi dâhilinde veya 3 aydan önce kardiyak resenkronizasyon tedavisi yapılan veya yapılması planlanan hastalar, tedavi altında olan malignite hastaları çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), digoksin ve ivabradin dozu hiç değiştirilmeden, kullandıkları ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kesildi ve yerine 36 saat sonra sakubitril/valsartan tedavisi başlandı. Başlangıçta hastanın kan basıncına göre sakubitril/valsartan dozu günde 2 kez 50 (24/26) mg ya da 100 (49/51) mg olarak uygulandı, kan basıncı ve kan değerleri uygun olan hastalarda 4 hafta arayla maksimal doz olan günde 2 kez 200 (97/103) mg’a kadar çıkarılması hedeflendi.

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü (KY varlığına göre), boyu, kilosu, kullandığı ilaçlar, şikâyetleri, alınan ayrıntılı öykü ve eski tıbbi kayıtları incelemek kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ), hastanın kilogram (kg) cinsinden kilosunun metre (m) cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Diabetes mellitus (DM) tanısı; açlık kan şekerinin 125 mg/dL, rastgele bakılan kan şekerinin 200 mg/dL ya da HbA1c değerinin 6,5’in üstünde olması veya DM tanısı mevcut olup hâlihazırda DM tedavisi almakta olan hastalar olarak tanımlandı.

Hastaların tüm sistem fizik muayeneleri ayrıntılı olarak yapıldı. Kan basıncı, oturur pozisyonda 15 dakikalık dinlenme sonunda en az 3 kez ölçüldükten sonra ortalama alınarak hesaplandı. Kalp hızı, radyal nabızdan manuel olarak 1 dakika boyunca sayıldı. Kan parametreleri, en az 8 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan kullanılarak ölçüldü. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) “modification of diet and renal disease (MDRD)” formülü kullanılarak hesaplandı.

Tüm hastalara elektrokardiyografi (EKG) çekildi ve ritimleri uzman kardiyologlar tarafından değerlendirildi. Hastalara, standart iki boyutlu eko-

kardiyografi (2DE) uygulandı ve EF, Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Semptomatik hipotansiyonu olan, başlangıç sistolik kan basıncı (KB) değeri 100 mmHg'nin altında olan ya da takip sırasında sistolik KB'si 95 mmHg'nin altına inen, ACE inhibitörleri ya da ARB tedavisini tolere edemeyen, GFH 30 mL/1,73 m² nin altında ya da takip sırasında GFH değerinde %25'ten fazla düşüş saptanan, serum potasyum (K) düzeyi 5,2 mmol/L'nin üzerinde ya da takip sırasında 5,4 mmol/L'nin üstüne çıkan ya da ACE inhibitörleri ve/veya ARB'lere karşı bilinen alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar, takip süresince ilaç yan etkileri açısından yakın olarak takip edildi (Direkt iletişime geçebilecekleri telefon numaraları verildi). Tekrarlayan hastaneye yatışlar, kaybedilen hastalar tanılarıyla birlikte ayrıntılı olarak kaydedildi.

Tolere edilen maksimal doza çıkıldıktan 6 ay sonra hastalar tekrar kontrole çağırıldı; başlangıçta yapılan ayrıntılı öykü alma, tüm sistem fizik muayene ve en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alımı ve başlangıç laboratuvar testleri tekrarlandı, EKG çekildi ve bazal değerler ile karşılaştırıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov test ile ölçüldü ve normal dağılım göstermemesi nedeni ile nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U; bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi; nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizler SPSS 22.0 programı ile yapıldı.

Bu araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapıldığı kurumdan ve Bahçeşehir Üniversitesi Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır (01/01/2017-224810995-020-702). Ayrıca çalışmanın amacı hakkında hastalar bilgilendirilmiş ve hastaların onamı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta toplam 150 hasta katıldı. Bu hastalardan 4 (%2,6)'ü çalışma kontrol süresi olan 6

ay tamamlanmadan KY kötüleşmesi nedeni ile kaybedildi. Hastaların 4 (%2,6)'ü, çalışma uyumsuzluğu nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan 15 (%10)'i, çeşitli yan etkiler (9 hasta hipotansiyon, 3 hasta böbrek fonksiyon bozukluğu, 2 hasta gastrointestinal şikâyetler, 1 hasta hiperpotasemi) nedeni ile 6 aylık sakubitril/valsartan tedavisini tolere edemediği için çalışma dışında kaldı ve sonuç olarak 71'i iskemik, 56'sı ise non-iskemik KY hastası olmak üzere toplam 127 hasta (%27,6'sı kadın) çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların sadece 54 (%42,5)'ü önerilen maksimal doz olan 400 mg/gün (97/103 mg, günde iki kez) sakubitril/valsartanı tolere edebildi. 48 (%37,7) hasta, 200 mg/gün (49/51 mg, günde iki kez) ve 25 (%19,6) hasta 100 mg/gün (24/26 mg, günde iki kez) sakubitril/valsartan tedavisi aldı.

Her iki grupta da cinsiyet dağılımı, BKİ, hipertansiyon ve DM sıklığı, alkol kullanımı, aile öyküsü, atriyal fibrilasyon insidansı, hastaneye yatış sıklığı, beta-bloker, MRA, digoksin, diüretik veya ivabradin kullanımı, "cardiac resynchronisation therapy (CRT)" ve/veya "intracardiac defibrillator (ICD)" varlığı, bazal EF değerleri ve kullanılan sakubitril/valsartan dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara kullanımı, iskemik KY grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık izlendi (Tablo 1).

Bazal klinik ve laboratuvar bulguları, 6 aylık sakubitril/valsartan tedavi sonrasındaki bulgularla karşılaştırıldı. Her iki grupta da sistolik ve diyastolik kan basıncı, dakikadaki kalp hızı, NT-proBNP, sodyum (Na) düzeyi ve haftalık furosemid kullanım ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. GFH'de her iki grupta da anlamlı değişiklik olmazken, kreatinin ve K düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız sakubitril/valsartan tedavisinin gündelik pratikteki klinik bulgulara ve laboratuvar sonuçlarına olan etkilerini gösteren, iskemik ve non-iskemik KY hastalarını karşılaştıran ülkemizde yapılmış ilk araştırmadır.

TABLO 1: İskemik ve non-iskemik KY hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.*

		İskemik		Non-iskemik		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş		64,9 ± 13,2	66,0	65,7 ± 15,1	68,0	0,620	^m
Cinsiyet	Erkek	52	%73,2	40	%56,3	0,821	X ²
	Kadın	19	%26,8	16	%22,5		
BKİ		27,8 ± 3,7	27,5	28,0 ± 3,8	27,7	0,810	^m
HT		42	%59,2	29	%40,8	0,406	X ²
DM		26	%36,6	14	%19,7	0,162	X ²
Sigara		31	%43,7	13	%18,3	0,016	X ²
Alkol		9	%12,7	8	%11,3	0,791	X ²
Aile öyküsü		18	%25,4	13	%18,3	0,781	X ²
Ritim	NSR	43	%60,6	36	%50,7	0,668	X ²
	AF	28	%39,4	20	%28,2		
Hastaneye yatış		45	%63,4	41	%57,7	0,239	X ²
Beta-bloker		62	%87,3	50	%70,4	0,734	X ²
MRA		38	%53,5	25	%35,2	0,369	X ²
*Digoksin		22	%31,0	13	%18,3	0,330	X ²
Diüretik		59	%83,1	47	%66,2	0,901	X ²
İvabradin		9	%12,7	7	%9,9	0,976	X ²
CRT		8	%11,3	6	%8,5	0,921	X ²
ICD		13	%18,3	9	%12,7	0,741	X ²
LV EF		25,7 ± 6,3	25,0	25,9 ± 6,1	25,0	0,878	^m
ARNI dozu		263,4 ± 119,8	200,0	267,9 ± 125,2	200,0	0,896	^m

^m Mann-Whitney U test /² ki-kare test.

*Veriler normal dağılım göstermemektedir. ARNI: Anjiyotensiyon reseptör neprilisin inhibitörü; CRT: Kardiyak resenkrizasyon tedavisi; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; ICD: İntra-kardiyak defibrilatör; LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; BKİ: Beden kitle indeksi; NSR: Normal sinüs ritmi; AF: Atriyal fibrilasyon.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 65,2±14,0 yıl olup, çalışmamız PARADIGM-HF4 çalışmasına (yaş 63,8±11,5 yıl) göre daha yaşlı bir hasta grubundan oluşmaktadır. Ayrıca PARADIGM-HF çalışmasının sakubitril/valsartan tedavisi alan grubuna ağırlıklı olarak NYHA sınıf II (%71,6) hastalar dâhil edilmiş olup, çalışmamızda sınıf III hastalar daha baskındır (%45,6).⁹ Bunun yanında bu çalışmada bazal EF değeri 25,8±6,2'dir. PARADIGM-HF çalışmanın alt grup analizinde çalışma boyunca hayatta kalan ve kaybedilen hastalar karşılaştırılmış olup, bu iki grup hastanın da EF ortalamaları hasta grubumuza göre daha yüksektir (sırasıyla EF %29,6±6,1 ve 28,9±6,7).⁴ Sonuç olarak, hasta grubumuz PARADIGM-HF çalışmasının hasta grubuyla karşılaştırıldığında göreceli olarak daha yaşlı, NYHA sınıfı daha kötü ve EF'si daha düşük hastalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte çalışmamızı destekler nitelikte, Amerika'da yapı-

lan bir başka çalışmanın verileri de göstermiştir ki gerçek yaşamda daha düşük EF'li hastalar için sakubitril/valsartan tedavisi tercih edilmektedir.¹⁰

Çalışmamızda 6 aylık süre boyunca %2,6 hasta kaybedilmiş olup yeni yayımlanan retrospektif bir çalışmada, 6 aylık mortalite %6,8 olarak bizden daha sık izlenmiştir.¹¹

Yakın zamanda özeti yayımlanan başka bir prospektif çalışmada ise 7,0±0,1 aylık takip sonucunda mortalite oranı %2,8 olarak çalışmamıza benzer sıklıkta gözlenmiştir.¹²

Bilindiği gibi iskemik ve non-iskemik KY'nin patogenezi, prognozu ve tedavi stratejileri birbirinden tamamen farklıdır.¹³ PARADIGM-HF çalışmasının birçok alt grup analizi yapılmış olup, çalışmanın %59,9'unu iskemik KY hastaları oluşturmaktadır.^{9,14-16} Yakın zamanda yapılan PARADIGM-HF çalışmasının bir alt grup anali-

TABLO 2: İskemik ve non-iskemik KY hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

		İskemik		Non-iskemik		p	
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Sistolik basınç	Tedavi öncesi	124,8 ± 16,9	120,0	124,7 ± 19,7	120,0	0,827	^m
	Tedavi sonrası	113,7 ± 11,0	110,0	114,7 ± 11,1	110,0	0,817	^m
TÖ/TS değişim		-11,1 ± 10,0	-10,0	-10,0 ± 11,1	-10,0	0,447	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
Diyastolik basınç	Tedavi öncesi	75,1 ± 12,8	70,0	78,7 ± 14,3	80,0	0,200	^m
	Tedavi sonrası	65,8 ± 8,1	65,0	69,6 ± 7,9	67,5	0,009	^m
TÖ/TS değişim		-9,3 ± 8,9	-10,0	-9,0 ± 9,9	-10,0	0,677	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
Nabız	Tedavi öncesi	76,3 ± 12,5	76,0	79,1 ± 14,6	78,5	0,313	^m
	Tedavi sonrası	69,0 ± 7,7	65,0	70,3 ± 7,8	70,0	0,321	^m
TÖ/TS değişim		-7,4 ± 8,6	-7,0	-8,9 ± 9,3	-6,0	0,504	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
Na	Tedavi öncesi	136,3 ± 3,5	136,0	136,9 ± 2,4	137,0	0,362	^m
	Tedavi sonrası	136,1 ± 2,8	136,0	136,6 ± 1,9	137,0	0,192	^m
TÖ/TS değişim		-0,3 ± 2,3	-1,0	-0,4 ± 2,2	0,0	0,902	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
K	Tedavi öncesi	4,2 ± 0,5	4,1	4,2 ± 0,5	4,1	0,895	^m
	Tedavi sonrası	4,5 ± 0,8	4,2	4,4 ± 0,7	4,2	0,548	^m
TÖ/TS değişim		0,3 ± 0,7	0,2	0,3 ± 0,7	0,2	0,485	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,001	w		
Kreatinin	Tedavi öncesi	1,13 ± 0,29	1,10	1,18 ± 0,28	1,10	0,372	^m
	Tedavi sonrası	1,16 ± 0,34	1,10	1,25 ± 0,33	1,17	0,144	^m
TÖ/TS değişim		0,03 ± 0,16	0,02	0,08 ± 0,15	0,12	0,107	^m
TÖ/TS değişim p		0,048	w	0,000	w		
GFR	Tedavi öncesi	69,2 ± 21,0	66,3	65,5 ± 18,5	64,2	0,402	^m
	Tedavi sonrası	68,1 ± 21,9	70,1	62,2 ± 20,5	56,2	0,097	^m
TÖ/TS değişim		-1,2 ± 13,4	-2,6	-3,2 ± 10,3	-5,0	0,125	^m
TÖ/TS değişim p		0,827	w	0,052	w		
NYHA	Tedavi öncesi	3,0 ± 0,7	3,0	2,9 ± 0,7	3,0	0,361	^m
	Tedavi sonrası	2,2 ± 0,7	2,0	2,1 ± 0,7	2,0	0,491	^m
TÖ/TS değişim		-0,9 ± 0,7	-1,0	-0,8 ± 0,7	-1,0	0,838	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
Furosemid	Tedavi öncesi	289,6 ± 240,6	280,0	220,0 ± 193,4	190,0	0,069	^m
	Tedavi sonrası	233,0 ± 209,2	160,0	169,6 ± 145,1	120,0	0,156	^m
TÖ/TS değişim		-56,6 ± 92,9	-20,0	-50,4 ± 85,2	0,0	0,549	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		
NT-pro BNP	Tedavi öncesi	1890,4 ± 1493,8	1126,0	1533,5 ± 1028,9	1060,0	0,258	^m
	Tedavi sonrası	1127,1 ± 942,3	870,0	909,5 ± 535,4	775,0	0,380	^m
TÖ/TS değişim		-763,3 ± 942,1	-418,0	-624,0 ± 822,9	-404,0	0,526	^m
TÖ/TS değişim p		0,000	w	0,000	w		

^m Mann-Whitney U test/^w Wilcoxon test.

*Veriler normal dağılım göstermemektedir.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası.

zinde iskemik ve non-iskemik etiyolojili hastalar karşılaştırılmış ve her iki grupta da sakubitril/valsartan yararlanımı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.¹⁷ Çalışmamızda da iskemik ve non-iskemik KY grupları tedavi öncesi ve tedavi sonrası hem kendi içinde hem gruplar arası değerlendirilmiş ve PARADIGM-HF çalışmasının alt grup analizine benzer şekilde, tedavinin sonuçları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu veri de sakubitril/valsartan tedavisinin etiyolojiden bağımsız olarak etkin olduğunu göstermektedir.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, iskemik grupta sistolik 11,1±10,0 mmHg, diyastolik 9,3±8,9 mmHg; non-iskemik KY grubunda sistolik 10,0±11,1 mmHg, diyastolik 9,0±9,9 mmHg'lik kan basıncı düşüşü izlenmiştir. Sakubitril/valsartan tedavisinin KB değerlerini enalapril tedavisine göre daha fazla düşürdüğü bilinmektedir.⁹ Ancak çalışmamızda PARADIGM-HF çalışmasından farklı olarak hipotansiyona eğilim daha fazla olup, 9 hastada semptomatik hipotansiyon gelişmesi üzerine tedaviye devam edilememiş ve hipotansiyonun kısıtlayıcılığı nedeni ile hastaların sadece %42,5'inde, hedeflenen maksimal sakubitril/valsartan dozuna çıkılabilmektedir.

Çalışmada, her iki grupta da 6 aylık tedavi sonrası hastaların kalp hızında anlamlı düşüş saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada ICD'si olan DEF-KY'li hastalar incelenmiş ve sakubitril/valsartan alan hastalarda, standart tedavi alan hastalara göre süresiz ve sürekli ventriküler taşikardi görülme ve şok sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada prematür ventriküler atımların da ACE inhibitörü kullananlara göre anlamlı düzeyde azaldığı saptanmış, ancak normal kalp hızındaki değişikliklerle ilgili veri henüz yayımlanmamıştır.¹⁸ Kalp hızındaki bu düşüşün kompansementasyon kaynaklı mı olduğu yoksa sakubitril/valsartan tedavisinin henüz bilinmeyen antiaritmik etkisi sonucu mu ortaya çıktığı tartışma konusudur.

Çalışmamızda hastaların Na değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olmasına

rağmen bu azalma klinik olarak önemsiz düzeydedir. Daha önce yapılan çalışmalarda sakubitril/valsartan tedavisinin kan Na değerine dair bilgiye rastlanmamıştır.

Ayrıca K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış ve bir hasta, hiperpotasemi gelişmesi nedeni ile 6 aylık tedavi takip sürecini tamamlayamamış ve çalışma dışı kalmıştır. Daha önce yayımlanan çalışmalar da sakubitril/valsartan tedavisinin hiperpotasemi riskini artırdığını göstermiş olup, bu artış göreceli olarak enalapril'e göre düşük bulunmuştur.⁹ Ancak sakubitril/valsartan tedavisinin ACE inhibitörleri ve ARB'lere göre yan etki oluşturma sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada hiperpotasemi, sakubitril/valsartan grubunda daha sık gözlenmiştir.¹⁹

Bu çalışmada hastaların kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlense de GFH değerlerinde her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Ancak akılda tutulmalıdır ki 3 hasta, GFH değerlerinde başlangıca göre %25'ten fazla artış olması üzerine çalışma dışı bırakılmış ve 6 aylık takip süresini tamamlayamamıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki renal yetmezliği olan hastalarda bile enalapril'e göre sakubitril/valsartan tedavisi GFH'yi daha az etkilemektedir.²⁰

Çalışmamızdaki her iki grupta da hastaların 6 aylık takibi sonucunda NYHA sınıflarında belirgin iyileşme izlenmiştir. Çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak PARADIGM-HF çalışmasının alt grup analizi göstermiştir ki sakubitril/valsartan tedavisi, cinsel ilişki ve günlük ev işleri dâhil olmak üzere fiziksel ve sosyal aktivitelerde anlamlı iyileşme sağlamaktadır.²¹

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu da her iki gruptaki hastaların 6 aylık tedavi sonunda haftalık furosemid ihtiyacında belirgin azalma olmasıdır. Hastalarımızın iskemik grupta %53,5 ve non-iskemik grupta ise %35,2'si (p=0,36) MRA almaktadır ve takip süresi boyunca MRA kullanımında değişiklik yapılmamış, sadece furosemid dozu hastanın ihtiyacına göre ayarlanmıştır. MRA kullanım oranı PARADIGM-HF çalışmasında %54,2 olup, iskemik hasta grubumuzla yakınlık göstermektedir.⁹ Sağlıklı gönüllülerde

yapılan bir çalışma, sakubitritil/valsartan tedavisinin furosemidin neden olduğu idrarda Na atılımını azalttığını, fakat diürezisi ve furosemidin farmakodinamiğini değiştirmedini göstermiştir.²² Ayrıca PARADIGM-HF çalışmasının sonucunda da çalışmamızdan farklı olarak hastaların diüretik ihtiyacında azalma saptanmamıştır.^{9,23} Buna karşın yeni yayımlanan çalışmalarda da çalışmamızda olduğu gibi hastalarda sakubitritil/valsartan tedavisi sonrasında diüretik ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür.²³⁻²⁵

Sakubitritil, BNP'yi yıkan ve bir anjiyotensin reseptör nötral endopeptidaz olan neprilisini inhibe ederek kandaki natriüretik peptid seviyelerini artırmaktadır.²⁶ Yeni yayımlanan çalışmaların sonuçlarına göre sakubitritil/valsartan tedavisi atriyal natriüretik seviyesini artırırken, NT-pro BNP seviyesini çalışmamızda olduğu gibi azaltmıştır.^{27,28} Ayrıca PARADIGM-HF çalışmasının sonuçlarında da kandaki BNP seviyesi bazal değerlere ve enalapril grubuna göre artarken, NT-proBNP seviyesinde düşme tespit edilmiştir. BNP ve NT-proBNP arasındaki ters ilişki, BNP'nin neprilisinin substratı olmasına, buna karşın NT-proBNP'nin neprilisinin substratı olmamasına ve kompanzasyona sekonder NT-proBNP seviyelerinin düşme eğilimi göstermesine bağlanmıştır.²⁹

Çalışmamızda, hasta sayısının göreceli olarak azlığı, takip süresinin 6 ay gibi kısa bir süre olması ve ekokardiyografik verilere ayrıntılı yer verilememesi gibi bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Ancak, sakubitritil/valsartan tedavisinin klinik bulgulara ve laboratuvar sonuçlarına olan etkilerini gösteren, etiyolojik olarak bu etkileri karşılaştıran, ülkemizin klinik pratiğini yansıtan ilk çalışma olması açısından önemlidir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki gerçek yaşamda sakubitritil/valsartan hastaların laboratuvar ve klinik bulgularında belirgin düzelme sağlarken, hastaların haftalık diüretik ihtiyaçlarını azaltmaktadır. Semptomatik rahatlamanın yanı sıra belirgin kalp hızı düşüşü de sağlar. Bu gibi avantajları olmasına rağmen semptomatik hipotansiyon, hiperpotasemi ve GFH düşüşü açısından dikkatli olunmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuğba Kemaloğlu Öz, Bahadır Dağdeviren; **Tasarım:** Tuğba Kemaloğlu Öz, Bahadır Dağdeviren; **Denetleme/Danışmanlık:** Özer Soylu, Bahadır Dağdeviren, Tarık Kıvrak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba Kemaloğlu Öz, Tayfun Gürol; **Analiz ve/veya Yorum:** Tarık Kıvrak, Regayip Zehir, Tuğba Kemaloğlu Öz; **Kaynak Taraması:** Tuğba Kemaloğlu Öz, Tarık Kıvrak, Regayip Zehir; **Makalenin Yazımı:** Tuğba Kemaloğlu Öz; **Eleştirel İnceleme:** Tuğba Kemaloğlu Öz, Tarık Kıvrak, Tayfun Gürol, Regayip Zehir, Özer Soylu, Bahadır Dağdeviren; **Malzemeler:** Tayfun Gürol, Tuğba Kemaloğlu Öz.

KAYNAKLAR

- Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, Schechter CB, Brooksby WP, Nolan J, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. *Circ Heart Fail.* 2011;4(4):396-403. [Crossref] [PubMed]
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. [Crossref] [PubMed]
- McMurray J, Struthers AD. Significance of atrial natriuretic factor in chronic heart failure. *Br J Hosp Med.* 1988;40(1):55-7. [PubMed]
- Northridge DB, Jardine AG, Alabaster CT, Barclay PL, Connell JM, Dargie HJ, et al. Effects of UK 69 578: a novel atriopeptidase inhibitor. *Lancet.* 1989;2(8663):591-3. [Crossref] [PubMed]
- McClean DR, Ikram H, Garlick AH, Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):479-86. [Crossref] [PubMed]
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9230):615-20. [Crossref] [PubMed]
- 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(8):920-6. [Crossref] [PubMed]
- 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(30):1990-7. [Crossref] [PubMed]
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. [Crossref] [PubMed]
- DeVore AD, Hill CL, Thomas L, Sharma PP, Albert NM, Butler J, et al. Patient, provider, and practice characteristics associated with sacubitril/valsartan use in the United States. *Circ Heart Fail.* 2018;11(9):e005400. [Crossref] [PubMed]
- De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a retrospective cohort study. *Herz.* 2019;44(5): 425-432. [Crossref] [PubMed]
- Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, De-Juan J, Díez-Villanueva P, Iniesta AM, et al. Sacubitril/valsartan in daily clinical practice: data from a prospective registry. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;73(2): 118-24. [Crossref] [PubMed]
- Lourenço C, Saraiva F, Martins H, Baptista R, Costa S, Coelho L, et al. [Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy--are there differences in prognosis? Experience of an advanced heart failure center]. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(2):181-97. [PubMed]
- Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002744. [Crossref] [PubMed]
- Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2576-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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(15):1132-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFREF: an analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):457-65. [Crossref] [PubMed]
- de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, 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(3):395-402. [Crossref] [PubMed]
- Adie S, Bitar A, Hanigan S, Pogue K, Koelling T, Dorsch M. Real-world prevalence of adverse events after initiating sacubitril/valsartan compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in systolic heart failure. *J Card Fail.* 2019;25(5):412-13. [Crossref] [PubMed]
- Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(6):489-98. [Crossref] [PubMed]
- Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):498-505. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ayalasamayajula S, Schuehly U, Pal P, Chen F, Zhou W, Sunkara G, et al. Effect of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of furosemide. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(5):926-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Murray G, Barrett M, Earls S, Hammond M, Campbell P, O'Hanlon R, et al. The use of sacubitril/valsartan: a real world experience in a high volume specialist heart failure service. *Heart.* 2017;103(Suppl 6):A8.3-A9.
- Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):588-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pugliese NR, Fabiani I, Zywicki V, Mazzola M, D'Agostino A, Galeotti GG, et al. Effects of sacubitril/valsartan on B-type natriuretic peptide circulating levels and loop diuretic dose in a case series of stabilized heart failure patients with left ventricular ejection fraction ≤ 35 . *Curr Med Res Opin* 2019;35(Suppl 3):13-8. [Crossref] [PubMed]
- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91(3):283-91. [Crossref] [PubMed]
- Nougué H, Pezel T, Picard F, Sadoune M, Arrigo M, Beauvais F, et al. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):598-605. [Crossref] [PubMed]
- Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pàmies Besora J, Fluvià-Brugues P, Solé-González E, Mirabet S, et al. Sacubitril/valsartan in real-life practice: experience in patients with advanced heart failure and systematic review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(3):307-14. [Crossref] [PubMed]
- Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61. [PubMed]