.

Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction – PERSPECTIVE Trial

Dr. Duygu İnan

Dr. Duygu İnan

Başakşehir Çam ve Sakure Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Kalp yetersizliği olan hastalarda genel popülasyona kıyasla demans gelişme riskinin daha yüksek oranda olduğu ve bu hastaların yaklaşık %30-80'inde farklı düzeylerde kognitif bozukluk görüldüğü bilinmektedir. Sakubitril/valsartan, neprilisin inhibitörü sakubitril ve anjiyotensin reseptör blokeri valsartanın bileşimi ile oluşturulan ve kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan bir moleküldür. Neprilisin, Alzheimer tipi demans ile ilişkili amiloid β peptitlerinin yıkımında rol alan proteolitik enzimlerden biridir. Sakubitril/ valsartan ile sürekli neprilisin inhibisyonunun, bu proteinlerin beyinde birikimleri sonucu, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceği veya daha da kötüleştirebileceği endişesini doğurmuştur. Bu endişe, Sakubitril/ valsartan'nın, valsartan ile karşılaştırıldığında, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda kapsamlı bir nörobilişsel test ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi ile bilişsel işlev üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize bir çalışma ihtiyacına neden olmuştur. Araştırmanın amacı; hafif azalmış (HFmrEF) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) semptomatik kalp yetersizliği hastalarında, valsartan ile karşılaştırıldığında, sakubitril/valsartan ile uzun süreli tedavinin bilişsel işlev üzerindeki etkisini ileriye dönük olarak değerlendirmektir.

20 ülkedeki 137 merkezden toplam 592 hastanın sakubitril/valsartan (hedef doz günde iki kez 97/103 mg) veya valsartan (hedef doz günde iki kez 160 mg) olarak 1:1 oranında randomize edildiği, çift kör, kontrollü, prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya, kronik semptomatik kalp yetersizliği (ejeksiyon fraksiyonu > % 40) ile birlikte önceki 12 ayda kalp yetersizliği ile hastaneye yatış ve/veya 200 pg/mL'nin üzerinde NT-proBNP'si olan, ≥60 yaş ve APOE4 gen testine onay veren hastalar dahil edilmiştir. Serum potasyum düzeyi > 5,4 mmol/L, tahmini glomerüler filtrasyon hızı <25 ml/dak/1.73 m2, sistolik kan basıncı (SBP) ≥180 mm Hg, semptomatik hipotansiyon veya SBP <100 mm Hg, beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) kontrendikasyon, demans, tarama muayenesinde Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) skoru <24, intihar düşüncesi, ilgili nörolojik hastalıklar/bilişsel işlev testleri yapamayan, beyin MRG taramasında önemli serebral vasküler hastalık tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar ortalama 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Birincil son nokta, bilişsel işlevlerde takip süresi boyunca meydana gelen değişiklik olarak belirlenmiştir. Bilişsel işlev; dikkat, olaysal bellek ve yürütme işlevini değerlendiren yedi görevi içeren, CogState global kognitif toplam puanı (GCCS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Başlıca ikincil sonlanım, 491 hastada PET kullanılarak ölçülen beyindeki amiloid β birikiminde başlangıçtan üç yıla kadar meydana gelen değişiklik olarak belirlenmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 72,4 ve %46,8'i kadın, %41 diyabetiktir. Başlangıçtan 36 aya kadar GCCS'deki değişiklik, valsartan ile tedavi edilenlere kıyasla sakubitril/valsartan ile tedavi edilen hastalarda farklılık göstermemiştir. GCCS'deki en küçük karelerin ortalama değişikliğindeki fark -0.0180 (%95 güven aralığı [CI] -0.1230 ila 0.0870; p=0.74) olarak izlenmiştir. Cohen'in d etki büyüklüğü -0.0277 (%95 GA -0.1101 ile 0.0778) olup, non-inferiyor olmadığını göstermiştir. PET incelemede, standart tutulum değeri oranındaki en küçük kareler ortalama değişikliğindeki fark -0.0292 (%95 GA -0.0593 ila 0.0010; p=0.058) olup, valsartan ile karşılaştırıldığında sakubitril/valsartan ile tedavi edilen hastalarda beyinde amiloid β birikiminin daha az olma eğiliminde olduğunu gösterilmiştir. Sakubitril/valsartan, valsartan ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edildiği, daha az ölüm (28 [%9,5]'e karşı 39 [%13,1]) ve tedavinin kesilmesine yol açan advers olayların (47 [%16,0]'a karşı 61 [20,5%]) daha az olduğu tespit edilmiştir.

HFmrEF ve HFpEF'li hastalarda, en az 3 yıllık bir süre boyunca neprilisin inhibisyonunun beyinde amiloid β birikmesi nedeniyle bilişsel bozulma riskini artırdığına dair bir kanıt yoktu. Önceki çalışmalar, tek başına valsartan'ın bilişsel yan etkileri olmadığını ve aslında nöroprotektif olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle sakubitril/valsartanın, valsartan ile karşılaştırıldığı bu çalışmadan elde edilen sonuçlar güven vericidir. Fakat bu konuda soru işareti oluşturan nokta, herhangi bir bilişsel gerilemeyi tespit etmek için 3 yıllık bir takip süresinin yeterli olup olmayacağıdır. Yine de bu çalışmanın sonuçları, HFrEF hastalarında sağ kalıma belirgin olumlu etkileri olan bu ajanları, hastaya başlama konusunda hekimlerin demans konusundaki endişelerini azaltacak olması yönünden çok değerlidir. Dahası, bu sonuçlar aynı zamanda sakubitril/valsartan kullanımı için yeni yollar açabilir. Sakubitril valsartan, çok güçlü bir tansiyon düşürücü ilaçtır ve hipertansiyonda faydalı olabilir. Hipertansiyonda kullanımı, potansiyel bilişsel problemlerle ilgili bu şüphe nedeniyle gerçekten geliştirilmemiştir. Tüm bu soruların cevabı daha uzun süreli takiplerin yer aldığı çalışmalar ile netleşecektir.