

Uzman Görüşü

Doç. Dr. İbrahim Sarı
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD

Soru: Angiyotensin Reseptör–Neprilisin inhibitörü (ARNİ) nedir?

Cevap: Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptidlerin, bradikinin, adrenomedüllin, glucagon ve vazoaaktif intestinal peptid gibi endojen vasoaktif peptidlerin yıkımına aracılık ederek düzeylerini azaltır. Neprilisin çeşitli dokularda bulunmakla birlikte en çok böbrekte bulunur. Kalp yetmezliği (KY) tedavisinde neprilisin inhibisyonunun amacı; bu maddelerin düzeylerinin azalmasını engelleyerek bu maddelerin azalmasına bağlı gelişen su ve sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon ve uygunsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyonun önlemektir.

LCZ696 (sacubitril valsartan) anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörünün ilk örneğidir. LCZ696 bir neprilisin inhibitörü olan sacubitril ve anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) olan valsartan'ın anyonik formunun birleşimi ile oluşan yeni bir kristalin kompleksidir (Şekil, referans 1'den alınmıştır). Ağız yolu ile alındıktan hemen sonra LCZ696 sacubitril ve valsartana ayrılır. Sacubitril, diğer ismiyle AHU-377 bir ön ilaçtır ve enzimatik ayrışmadan sonra aktif formu olan LBQ657'ye dönüşür.

Soru: Neden neprilisin inhibitörünün bir anjiyotensin reseptör blokörü ile birlikte verilmesine ihtiyaç hissedildi?

Cevap: Neprilisin inhibitörlerinin hemodinamik etkileri olumlu olmakla birlikte tek başına kullanıldıklarında klinik olarak net faydaları gösterilememiştir. Candoxatril ağızdan alınabilen ilk neprilisin inhibitörüdür. Doz ilişkili olarak atriyal natriüretik peptid ve idrar seviyesinde artış sağlamakla birlikte anjiyotensin II seviyesini de artırmıştır. KY hastalarında sistemik ve pulmoner vasküler direnci düşürememiş ve klinik fayda sağlayamadığından çalışmalarına son verilmiştir. İkinci neprilisin inhibitörü olan Ecadotril'in çalışmaları da olumlu sonuçlanmamıştır.

Omapatrilat dual neprilisin ve renin-anjiyotensin sistemi inhibisyonunun ilk temsilcisidir. Omapatrilatın ilk klinik çalışmaları umut vericiydi (hem hipertansiyonda hem de KY'de). Bununla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ) olan enalapril ile karşılaştırıldığında omapatrilat grubunun sonlanımı daha iyi değildi üstelik daha fazla anjiyoödem neden oldu. Bu nedenle çalışmaları durduruldu. Omapatrilat ile 3 proteazın birden (ACE, aminopeptidaz ve neprilisin) inhibisyonu bradikininin aşırı artışına neden olduğu ve anjiyoödem görülme sıklığında artışın aynı mekanizma ile olabileceği ileri sürüldü. Bu yüzden neprilisin inhibitörünün ACE-İ'den ziyade ARB ile kombine edilmesi fikri gelişti.

Soru: Sacubitril ve valsartanın birlikte verilmesinin ayrı ayrı verilmesine ne üstünlüğü var?

Cevap: Bu 2 ilacı tek molekül halinde alınca hem biyoyararlanımı artmış olur hem de 2 ilaç yerine 1 ilaç alınmış olur. Örneğin valsartanın biyoyararlanımı, ayrı alınmasına göre %40-60 civarında artar. Artmış biyoyararlanım en azından kısmen de olsa kombinasyondaki anyonik formuna bağlı olabilir (tek alındığında asit formunda oluyor).

Soru: PARADIGM-HF çalışması özetler misiniz?

Cevap: PARADIGM-HF çalışması, çift-kör olarak dizayn edilmiş olup Anjiyotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitörü (ARNİ) olan sacubitril ve ARB olan valsartan içeren LCZ696 kodlu ilacın sistolik KY'deki etkisini enalapril ile karşılaştırmıştır. Çalışmaya New York Kalp Cemiyeti sınıf II, III veya IV olan, sol ventrikül EF'si ≤ %40 olan ve plazma BNP düzeyi ≥150 pg/mL veya NT-ProBNP ≥600 pg/mL olan veya son 1 yıl içinde KY nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda plazma BNP düzeyi ≥100 pg/mL veya NT-ProBNP ≥400 pg/mL olan 8442 hasta dahil edildi.

Hastalara ya günde 2 kez 200 mg LCZ696 (4187 hasta) ya da günde 2 kez 10 mg (4212 hasta) verildi. Kardiyovasküler nedenli ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışlar birincil sonlanım olarak belirlendi. Median 27 aylık izlem sonunda primer sonlanım noktaları LCZ696 grubunda enalapril alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (LCZ696 alan grupta % 21.8, enalapril grubunda %26.5 [HR] 0.80; p=0.0000002). LCZ696 ile tüm nedenli ölümlerde %16 azalma, KV ölümlerde %20 azalma ve hastaneye yatışta %21 azalma görüldü. Çalışma, LCZ696 lehine net yarar görülmesi ve bu yararın çalışma boyunca devam etmesi üzerine bağımsız izleme kurulunca normalden daha önce sonlandırıldı. Öksürük, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma LCZ696 grubunda daha az görüldü. Hipotansiyon LCZ696 grubunda daha sık görülmekle birlikte ilacın bırakılmasına neden olan hipotansiyon gelişme oranları her 2 grupta da benzer bulundu. Anjiyoödem LCZ696 alan 19 hastada, enalapril alan 10 hastada görüldü fakat istatistiksel olarak fark saptanmadı. Sekiz ay sonra yaşam kalitesi LCZ696 grubunda daha iyi bulundu. Çalışma verilerinin analiz sonuçlarına göre bir hastada birincil sonlanımı engellemek için LCZ696 ile 21, enalapril ile 32 hastanın tedavi edilmesi gerektiği belirtiliyor.

Sonuçta KY olan hastalarda LCZ696, standart tedavi olan enalapril'e üstün bulundu.

Soru: PARADIGM-HF çalışması neden önemli?

Cevap: Bu çalışma, şu ana kadar bu konuda yapılmış en büyük çalışmadır ve tedavide altın standart olan ACE-İ'lere üstün gelen ilk moleküldür.

Soru: PARADIGM-HF çalışması, nörohormonal inhibisyon döneminin sona ereceği anlamına mı geliyor.

Cevap: Hayır, bunu söyleyemeyiz. KY hastalarında artmış nörohormonal cevabı (renin anjiyotensin aldosteron sistemi, sempatik sistem aşırı aktivasyonu) baskılamak, tedavinin ana gövdesini oluşturuyor. Bununla birlikte bu çalışma ile birlikte olay nörohormonal sistemi baskılama konseptinden ziyade nörohormonal sistemin modülasyonuna (düzenlenmesi) doğru kayacak gibi görünmekte.

Soru: PARADIGM-HF çalışmasında neden enalapril 2x20 mg değil de 2x10 mg kullanıldı?

Cevap: Çalışmaya yöneltile eleştirilerden birisi bu. Kılavuzlarda KY tedavisi için önerilen enalapril dozu 2x20 mg olmakla birlikte pratikte bu doza çıkabilen hasta sayısı çok az. Nitekim enalapril çalışmalarından, CONSENSUS çalışmasında hedef doz 2x20 mg idi fakat çalışma sonunda ulaşılabilen ortalama günlük doz 18.4 mg idi. Şu ana kadar yapılan bütün enalapril çalışmalarında ulaşılabilen en yüksek günlük doza PARADIGM-HF çalışması ulaşmıştır (18.9 mg).

Soru: PARADIGM-HF çalışması ile ilgili eleştiriler ne yönde?

Cevap: Çoğunlukla eleştiriler oldukça olumlu. Ancak yine de hasta sayısının çok fazla olmasına ve sonuçların net bir biçimde LCZ696 lehine olmasına rağmen tek bir çalışmanın KY'de altın standart tedavi olan ACE-i'lerin yerine ARNi'nin kullanılması için daha fazla kanıt ihtiyacımız olduğunu savunan görüşler mevcut.

Çalışmaya hasta alınırken taranan 10.000 den fazla hastadan 8244'ü randomize edilmiş. Geri kalanların önemli bir kısmı bu ilaçları tolere edememiş (hem enalapril hem de LCZ696 grubunda, çoğunlukla hipotansiyondan dolayı). Bu durumda gerçek hayatta tolerans oranının fazla olabileceğini ifade eden uzmanlar mevcut. Yine çalışma dizaynından dolayı, bu çalışmada enalapril ve LCZ696'nın toleranslarının karşılaştırılamayacağını belirten uzmanlar var.

Ayrıca çalışmadan LCZ696 ile sağlanan faydaların dual anjiyotensin reseptör ve neprilisin inhibisyonundan ziyade etkili bir renin anjiyotensin sistem inhibisyonundan olabileceği de söylenmekte çünkü kullanılan doz günlük 320 mg valsartan'a tekabül etmekte.

□

Referanslar

1. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. JACC Heart Fail. 2014 Dec;2(6):663-670. doi: 10.1016/j.jchf.2014.09.001. Epub 2014 Oct 8. Review.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
3. Judge P, Haynes R, Landray MJ, Baigent C. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014 Aug 18. pii: gfu269. [Epub ahead of print] Review.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, 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.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, 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.
6. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. Lancet 2000;356:615-20.
7. Packer M, Califf RM, Konstam MA, 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.
8. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senn BL, Floras JS. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. Hypertension 1995;26:1160-6.
9. McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candoxatril, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. Expert Opin Investig Drugs 1999;8:79-84.
10. Cleland JG, Swedberg K, for the International Ecdotril Multi-Centre Dose-Ranging Study Investigators. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecdotril in heart failure. Lancet 1998;351:1657-8.