

BÖLÜM 10



ANJİOTENSİN-RESEPTÖR NEPRİLİSİN İNHİBİTÖRÜ

Canan Elif YILDIZ¹

GİRİŞ

Dekompanze kalp yetmezliği (DKY) erişkinlerde en sık hastaneye yatış nedenidir.^{1,2} Kalp yetersizliği (KY) tedavisinde gelişmeler olmasına rağmen, hastalığın ilerleme ve ölüm riskinin devam etmesi tedavide yeni yaklaşımların araştırılmasına neden olmuştur(3).

Kalp yetersizliği (KY) patofizyolojisinde renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu önemli bir rol oynar. RAAS aşırı aktivasyonu başlangıçta kan basıncını ve kardiyak kontraktiliteyi arttırmaya yardımcı olur fakat uzun dönemde sodyum ve su tutulumu yoluyla KY'nin kötüleşmesine neden olur. KY'nin yönetimi, bu mekanizmaları anlamamıza dayanır ve farmakoterapinin temelini diüretikler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri / anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) oluşturur.

RAAS dışında KY'nin patofizyolojisinde natriüretik sistemdeki nörohormonal bozukluklarda rol oynar. De Bold ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada atriyal kas ekstresinin intravenöz enjeksiyonunun hızlı bir natriüretik yanıt ortaya çıkardığını göstermiştir. Bu durum, germe kuvvetlerine yanıt olarak ağırlıklı olarak kardiyak miyositler tarafından salgılanan küçük peptid hormonları olan natriüretik peptidlerin (NP) keşfedilmesine yol açmıştır.⁴ NP'ler natriüreze, vazodilatasyona neden olur, antiproliferatif etkilere sahiptir, vasküler remodelling ve RAAS modülasyonuna neden olarak KY tedavisinde fayda sağlarlar. NP'ler büyük ölçüde neprilisin

¹ Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü cananelifyildiz@gmail.com

LVAD (sol ventrikül destek cihazı-HeartMate3) implante edilmiş hastalarda S/V'nin güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektedir.

17-PERSPECTIVE (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) çalışması (NCT02884206): Bu çalışma henüz tamamlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, kronik kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda S/V ile valsartan'ın bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

SONUÇ

KY dünya çapında yaklaşık 23 milyon insanı etkileyen %50 civarında yıllık mortalitesi olan önemli bir sağlık sorunudur. ACEI/ARB, MRA, BB, ivabradin, ICD ve CRT gibi çeşitli mortalite yararı gösterilmiş ilaç ve cihaz tedavileri olmasına rağmen durum böyledir. Bu durum yeni ilaçların araştırılması gereksinimini doğurmuştur ve ARNI grubu ilaçlar böyle ortaya çıkmıştır. ARNI grubunun ilk üyesi ve şimdilik kullanımda olan tek üyesi S/V'dir. S/V'nin çalışmaları göstermiştir ki bu molekülün KY hastalarında hastaneye yatışlar, semptomlar, biyobelirteçler ekokardiyografik parametreler ve sağkalım üzerine olumlu sonuçları vardır. Bu olumlu etkiler S/V'i ACEI'nin önüne geçirmiştir ve güncel kalp yetmezliği kılavuzlarında yerini almıştır. Sonuç olarak günlük pratiğimizde KY hastalarında, uygun endikasyonda en uygun ilaç kombinasyonunu en uygun dozda uygulamamız gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201–30.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol* 2016;74(10):1037–147.
3. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6.
4. De Bold AL, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 28, 89–94 (1981).
5. Clerico A, Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? *J. Card. Fail.* 1, 323–328 (1995).
6. Eberlin M, Muck T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the "neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front. Pharmacol.* 3, 93 (2012).
7. 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.
8. Cleland JG, Swedberg K. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in he-

- art failure. The International Ecadotril Multi-centre Dose-ranging Study Investigators. *Lancet* 1998;351:1657–8.
9. 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. PubMed
 10. McMurray J. The use of sacubitril/valsartan (LCZ696) in clinical practice. *Br. J. Cardiol.* 23(Suppl. 1), S1–S16 (2016)
 11. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201–30.
 12. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure ESC Clinical Practice Guidelines
 13. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
 14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
 15. 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
 16. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
 17. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1–10.
 18. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019;322:1–11.
 19. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
 20. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectioN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. *Lancet.* 2012 Oct 20;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6. Epub 2012 Aug 26
 21. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin Receptor Nepriylisin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1354-1365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037077.
 22. Ekici B, Yaman M, Dereli S, Küçük M, Yiğit Z, Baş MM, et al. Early clinical experience in turkey of angiotensin receptor nepriylisin inhibitor (arni) in patients heart failure with reduced ejection fraction: an observational study. *International Young Academy of Cardiology Congress.* OA-120.18-22 Sept, 2019.

23. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, Mann DL, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, Steg PG, Berwanger O, Cikes M, De Pasquale CG, East C, Fernandez A, Jering K, Landmesser U, Mehran R, Merkely B, Vaghaiwalla Mody F, Petrie MC, Petrov I, Schou M, Senni M, Sim D, van der Meer P, Lefkowitz M, Zhou Y, Gong J, Braunwald E; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1845-1855. doi: 10.1056/NEJMoa2104508.
24. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, Bowman L, Brunskill N, Cockwell P, Hill M, Kalra PA, McMurray JJV, Taal M, Wheeler DC, Landray MJ, Baigent C; UK HARP-III Collaborative Group. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomised Double-Blind Trial. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1505-1514. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818.
25. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szeczoedy P, Ibram G, Shi V, Zhao Z, Cowie MR; PARALLAX Investigators and Committee members. *JAMA*. 2021 Nov 16;326(19):1919-1929. doi: 10.1001/jama.2021.18463.PMID: 34783839
26. Scott D, Solomon, MD, Muthiah Vaduganathan, MD, MPH, Brian L. Claggett, PhD, Milton Packer, MD, Michael Zile, MD, Karl Swedberg, MD, Jean Rouleau, MD, Marc A. Pfeffer, MD, PhD, Akshay Desai, MD, Lars H. Lund, MD, PhD, Lars Kober, MD, Inder Anand, MD, Nancy Sweitzer, MD, Gerard Linssen, MD, Bela Merkely, MD, Juan Luis Arango, MD, Dragos Vinereanu, MD, Chen Huan Chen, MD, Michele Senni, MD, Antonio Sibulo, MD, Sergey Boytsov, MD, Victor Shi, MD, Adel Rizkala, PharmD, Martin Lefkowitz, MD, and John J. V. McMurray, MD <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>