

PARAGLIDE-HF- ARNI, Stabilize Korunmuş-EF KY'de NT-proBNP'yi Azaltmak İçin en iyi ARB'dir

PARAGLIDE-HF çalışmasında valsartan (Diovan) karşı sakubitril-valsartan (Entresto) ile yakın zamanda kötüleşen veya 'de' novo KY'den sonra stabilize olan EF'si %40'ın üzerinde olan hastalarda, natriüretik peptidlerde daha fazla düşüş, daha az kötüleşen böbrek fonksiyonu vardı , ancak 8 hafta boyunca hipotansiyon oranı daha yüksekti.

- Bir alt grup analizi, EF'si %60 veya daha az olanlarda daha büyük bir tedavi etkisi olduğuna dair kanıt gösterdi.

Çalışma sonucuna göre sonraki adımlar, kardiyovasküler ve renal faydaların daha fazla değerlendirilmesinin yanı sıra gözlemlediğimiz semptomatik hipotansiyonun daha fazla araştırılmasını kapsayacaktır. - Klinisyenler aşağıdaki bu yeni verilerin farkında olmalıdır:

Özellikle valsartan ile karşılaştırıldığında natriüretik peptit seviyesinde artan azalma ve bilhassa sol ventrikül EF >%40 ila ≤%60 olan hastalarda meydana gelen kardiyovasküler ve renal olaylar üzerindeki potansiyel faydalar.

Tartışma & Yorumlar

Kritik EF aralığı: EF >%40 ila <%60 için Daha Büyük Fayda.

PARAGLIDE-HF Çalışması: kötüleşen bir KY olayının ardından 30 gün içinde EF >%40 olan 466 hastayla çift kör, randomize kontrollü bir çalışmaydı. Medyan yaş 71'di, %52'si kadındı ve %22'si Siyahtı.

Çalışma, EF ≥%45 olan hastalarda sakubitril-valsartanın tekbaşına valsartana kıyasla toplam KY nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranındamortalitede anlamlı daha düşük bir oranla sonuçlanmadığını gösteren **PARAGON-HF**'nin takibiydi. PARAGLIDE için primer son nokta, **PIONEER-HF** çalışmasında olduğu gibi, başlangıçtan 4. ve 8. haftalara kadar NT-proBNP'deki zaman-ortalama orantılı değişiklikti. Bu çalışma, düşük EF (<%40) ile akut dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ARNI'nin NT-proBNP konsantrasyonunda ARB'den daha fazla düşüşe yol açtığını gösterdi. Benzer şekilde, PARAGLIDE için, NT-proBNP'deki zamana dayalı ortalama azalma, 0.85'lik bir değişim oranıyla (%15 daha fazla azalma) sakubitril-valsartan ile daha fazla olmuştur.

Kazanma oranını (win ratio*) kullanan PARAGLIDE için sekonder bir hiyerarşik sonuç şunlardan oluşuyordu: a) kardiyovasküler ölüme kadar geçen süre, b) KY hastaneye yatışlarının sayısı ve zamanlaması, c) acil KY ziyaretlerinin sayısı ve zamanlaması ve d) başlangıçtan 4. ve 8. haftalara kadar NT-proBNP'de zaman ortalama orantılı değişiklik.

- Hiyerarşik sonuç sacubitril-valsartan'ı destekledi, ancak anlamlı değildi (eşsiz kazanma oranı(unmatched win ratio*), 1.19).

- Belirtildiği gibi, sakubitril-valsartan, valsartana kıyasla kötüleşen böbrek fonksiyonunu azalttı (olasılık oranı, OR= 0.61), ancak semptomatik hipotansiyonu artırdı (OddsRatio, OR= 1.73). Ancak daha büyük risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olmak ve bu olayların zamanlaması ve sonuçları hakkında daha fazla netlik sağlamak için gözlemlenen hipotansiyon olaylarını daha iyi karakterize etmek için çalışılmalıdır.

- Klinisyenler, bu tür olayların, bu hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan sıvı volum durumu (diüretiklerle negatif sıvı dengesi) ve arka plan tedavilerini (dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ve kulp-diüretiği gibi) optimize ederek önlenebileceği varsaymaktadır.
- amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin dozu azaltılabilir veya başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda sakubitril/valsartan tedavisine başlama ve titrasyonun daha iyi desteklenmesi için kesilebilir.

NT-proBNP değişimi (0.78) ve hiyerarşik sonuç [*hierarchical outcome**] (kazanma oranı, 1.46) için EF'si %60 veya daha az olan çalışma hastalarında daha büyük bir tedavi etkisinin kanıtını gösteren alt grup analizini vurguladı. Bu veriler, KY'nin kronikliğine (akut veya kronik veya yeni, 'de novo') ve tedavi ortamına (hastane veya klinik) bakılmaksızın, EF>%40 olan KY'de sakubitril-valsartan için gelecekteki rehberliği etkileyebilir.

Kesin olmayan kanıtlar klinisyenleri ARNI kullanımı için cesaretlendirebilir mi ?

- Sonuçlar EF >%40 ila %60 arasında olan hastalarda ARNI kullanımını destekleyen mevcut kanıt tabanını genişletmeye yardımcı olur ve ARNI'lerin natriüretik peptitleri düşürmeye yardımcı olduğuna dair güven sağlar. Baş dönmesi veya hipotansiyon gibi dayanılmaz yan etkiler nedeniyle herkesin bu ilaçları tolere edememesi pek şaşırtıcı değildir. Bu çalışma verileri, klinisyenlerin giderek artan hassas hasta popülasyonuna sakubitril/valsartan reçete etme kararlılığını güçlendirmeye yardımcı olabilir.

Çalışma sonucunu etkileyebilecek dezavantajlar

Çalışma, primer sonlanım noktası için önem kazanmış olsa da, fayda marjı beklenenden daha azdı ve NT-proBNP düşüşünün boyutu, klinik fayda eşğine ulaşmak için yeterli olmayabilir.

İki grupta diüretik dozlaması bildirilmemiştir ve gruplar arası farklar hem farklı NT-proBNP düşüşüne hem de hipotansiyon oranlarına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca sakubitril-valsartan grubunda daha yüksek oranda eksik NT-proBNP verisi vardı, bu da sonuçları saptırmış olabilir.

Çalışma sakubitril-valsartan'ın KYKEF'de ve son zamanlarda KY'de kötüleşme epizoduna yararlı bir eğilim gösterdiğine dair bazı kanıtlar öne sürerken, dair veriler kesin olmaktan uzaktır.

- Bu popülasyonda sakubitril-valsartan kullanmayı seçen klinisyenler hipotansiyon riskine karşı dikkatli olmalı ve hastaları dikkatli bir şekilde

seçmeli, aynı zamanda stabilite ve uyumu sağlamak için ayaktan yakın takip sağlamalıdır.

- Bu önemli çalışma, sakubitril-valsartan'ın KYkEF'de seçici kullanımına ,aynı zamanda gözlenen kayıpları destekleyen bazı kazanımlar sağlar ve bu da uygun şekilde seçilmiş hastalarda daha iyi uygulama stratejilerinin tanımlanmasına yardımcı olabilir.

Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure

Robert J. Mentz, Jonathan H. Ward, Adrian F. Hernandez, Serge Lepage, David A. Morrow, Samiha Sarwat, Kavita Sharma, et al.

(J Am Coll Cardiol. May 21, 2023. Epublished DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.019)

Ejeksiyon Fraksiyonu Hafif Derecede Azalmış veya Korunmuş ve Kötüleşen Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Anjiyotensin-Neprilisin İnhibisyonu

Özet

Başlarken- ABD kılavuzları, sakubitril/valsartan'ın kronik KY'de ve hafif derecede düşmüş veya korunmuş EF'de değerlendirilmesini önermektedir. Kötüleşen kalp yetersizliği (KöKY) olayından sonra EF >%40'ta sakubitril/valsartan başlamanın güvenli ve etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Hedefler- PARAGLIDE-HF (*Prospective comparison of ARNI with ARB Given following stabilization in DEcompensated HFpEF*), yakın tarihli bir KöKY olayını takiben EF >%40 hastalarda sakubitril-valsartan'a karşı valsartan'ı değerlendirdi.

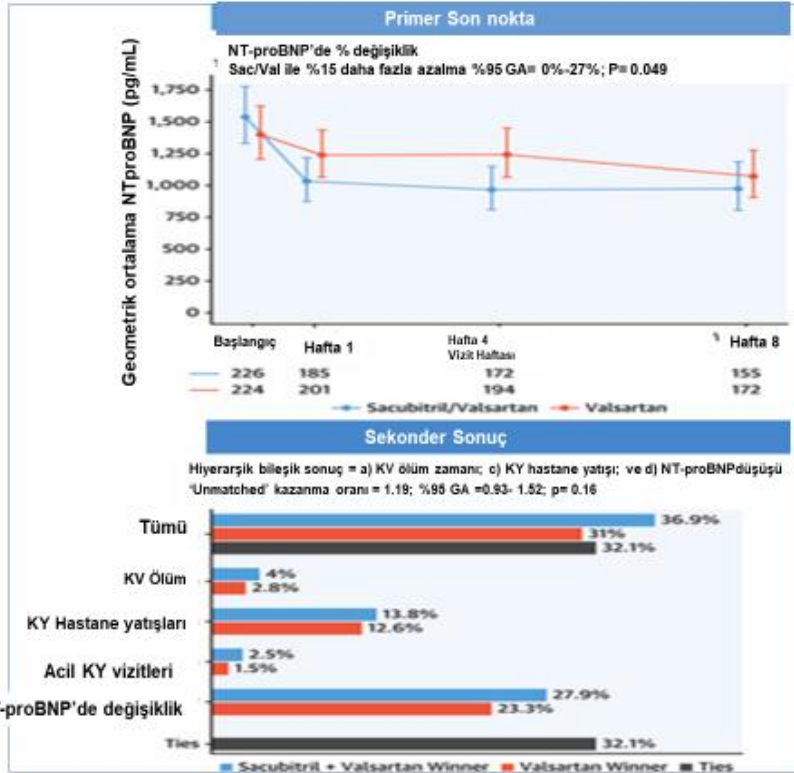
Metodlar- PARAGLIDE-HF, bir KöKY olayından sonraki 30 gün içinde kaydedilen, EF >%40 olan hastalarda sakubitril/valsartan ile valsartan arasındaki çift kör, randomize kontrollü bir çalışmadır.

Primer son nokta, başlangıçtan 4. ve 8. Haftalara kadar NT-proBNP'de zaman ortalamalı orantılı değişikliği (**Figür**).

Sekonder bir hiyerarşik sonuç (kazanma oranı) şunlardan oluşuyordu (**Figür**): 1) kardiyovasküler ölüm; 2) KY hastaneye yatışları; 3) acil KY ziyaretleri; ve 4) NT-proBNP'de değişiklik.

Sonuçlar- 466 hastada (233 sakubitril/valsartan; 233 valsartan), NT-proBNP'deki zamana dayalı ortalama azalma sakubitril/valsartan ile daha fazlaydı (değişim oranı: 0,85; %95 GA: 0,73-0,999; P = 0,049). Hiyerarşik sonuç sakubitril/valsartan lehineydi ancak anlamlı değildi (eşsiz kazanma oranı: 1,19; %95 GA: 0,93-1,52; P = 0,16).

- Sakubitril/valsartan, kötüleşen böbrek fonksiyonunu azalttı (OR: 0.61; %95 CI: 0.40-0.93), ancak semptomatik hipotansiyonu artırdı (OR: 1.73; %95 CI: 1.09-2.76).
- NT-proBNP değişikliği (0,78; %95 CI: 0,61-0,98) ve hiyerarşik sonuç (kazanma oranı: 1,46; %95 CI: 1,09-1,95) için EF ≤%60 olan alt grupta daha büyük bir tedavi etkisinin olduğuna dair kanıtlar vardı.



Figür- MERKEZİ ÇİZİM. N-Terminal Pro-B-Tipi Natriüretik Peptitteki Değişiklikler ve Kazanma Oranı Klinik Bitiş Noktası. N-terminal NT-proBNP konsantrasyonundaki zaman ortalamalı azalma, thesacubitril/valsartan (Sac/Val) grubunda valsartan (Val) grubuna göre önemli ölçüde daha fazlaydı; 4. ve 8. Haftalarda elde edilen geometrik ortalamaların başlangıç değeri Sac/Val grubunda 0,72 iken Val grubunda 0,84 idi (değişim oranı: 0,85; %95 GA: 0,73-0,999; P=0,049). KV ölümü, KY hastaneye yatışları, acil KY ziyaretleri ve NT-proBNP'deki değişimin bileşik hiyerarşik sonucu, bir kazanan belirlemek için Sac/Val grubundaki her katılımcıyı Val-grubundaki her katılımcıyla karşılaştırarak eşsiz kazanma oranı (unmatched win ratio) tahmin edilerek analiz edildi. Tahmini kazanma oranına (Sac/Val kolundaki toplam galibiyet sayısının Val kolundaki toplam galibiyet sayısına bölümü) karşılık gelen %95 GA ile hesaplanmıştır.

- **Neticede-** KöKY'den sonra EF >%40 stabilize olan hastalar arasında sakubitril/valsartan, plazma NT-proBNP düzeylerinde daha fazla azalmaya yol açtı ve daha semptomatik hipotansiyona rağmen tek başına valsartan ile karşılaştırıldığında klinik fayda ile ilişkilendirildi.