



* Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης

A. Σταυράτη
K. Πολυμερόπουλος
A. Τσαουσίδης

E. Μιχαηλίδης
I. Ζαρίφης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που αφορά 21 εκατομμύρια ανθρώπους σε Αμερική και Ευρώπη¹, και αποτελεί την πρώτη αιτία θνητότητας και νοσηρότητας σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, παρά τη σημαντική θεραπευτική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια. Το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (ΣΒ) αποτελεί τον πρώτο αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, που συμπεριλήφθηκε στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια² ως νέα θεραπευτική επιλογή, με κατηγορία κλάσης I και επίπεδο τεκμηρίωσης B, για την αντικατάσταση των αναστολέων του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ), με στόχο την περαιτέρω μείωση του κινδύνου νοσηλειών και του θανάτου σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια με Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης (ΚΑΜΚΕ), που παρουσιάζουν συμπτωματικοί (κλάση II-IV κατά ΝΥΗΑ) παρά τη βέλτιστη θεραπεία.

Η συνολική επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης υπολογίζεται σε ποσοστό 35-40%, και σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών αυξάνεται σε ποσοστό 60%³. Εκτιμάται ότι ο αριθμός των υπερτασικών ασθενών θα αυξηθεί κατά 15-20% μέχρι το 2025. Παρά το γεγονός ότι η ΣΒ δεν έχει ακόμη ένδειξη για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν την ασφάλεια αλλά και την ανώτερη αντιυπερτασική δράση έναντι ΑΜΕΑ/ΑΥΑ, μέσω πρόκλησης αγγειοδιαστολής, νατριούρησης και διούρησης⁴.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθούν οι διαφορές ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ΣΒ σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς με ΚΑΜΚΕ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 65 ασθενείς με ΚΑΜΚΕ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ΣΒ από τον Ιούνιο του 2016 έως τον Αύγουστο του 2018. Η μέση ηλικία ήταν 65±9 έτη, οι 46 (71%) ήταν άνδρες και από ισχαιμική ΚΑ έπασχαν οι 39 (60%). Σε όλους τους ασθενείς είχε ολοκληρωθεί η τιτλοποίηση των

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Καρδιακής ανεπάρκειας, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα.

✉ **Αλληλογραφία:** Αλεξία Σταυράτη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Εξοχή Ασβεστοχωρίου, Θεσσαλονίκη 570 10 • Τηλ.: 2313 307632

• Κιν. 6977 319329 • E-mail: alexiastavrati@gmail.com

φαρμάκων για την ΚΑ πριν την έναρξη της ΣΒ. Όλοι λάμβαναν τουλάχιστον το 50% της δόσης-στόχο σε ό,τι αφορά τους ΑΜΕΑ/ΑΥΑ πριν γίνει η αλλαγή σε ΣΒ. Καταγράφηκαν και μετρήθηκαν κλινικές παράμετροι [αρτηριακή πίεση (ΑΠ), φαρμακευτική αγωγή], υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες [τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (ΤΔΔΑΚ), κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), λόγος διαμυοειδικής ροής Ε/Ε' ως παράμετρος διαστολικής λειτουργίας], βιοχημικοί δείκτες (κρεατινίνη ορού και ηλεκτρολύτες), και έγινε εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας με βάση την ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) και με εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (ΕΔΒ), πριν καθώς και έξι μήνες μετά την έναρξη της ΣΒ.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: οι υπερτασικοί αποτέλεσαν την Ομάδα Α (23 ασθενείς) και οι νορμοτασικοί την Ομάδα Β (42 ασθενείς). Δεν υπήρχαν διαφορές σε ό,τι αφορά τη λήψη β-αναστολέων και αναστολέων των αλατοκορτικοειδών (MRAs) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επίσης δεν υπήρχε διαφορά στις συννοσηρότητες (στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια). Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη ηλικία (62,5 έτη οι νορμοτασικοί και 69 έτη οι υπερτασικοί, $p < 0,02$). Πριν την έναρξη αγωγής με ΣΒ σε λειτουργική κλάση NYHA II ήταν οι 14/32 (60/76%) και NYHA III οι 9/10 (40/24%) στις ομάδες Α και Β αντίστοιχα.

Πραγματοποιήθηκε τιτλοποίηση του φαρμάκου με μέσο όρο λήψης για την Ομάδα Α τα 344 mg και για την Ομάδα Β τα 286 mg. Κανένας ασθενής δεν

διέκοψε την αγωγή με ΣΒ στο διάστημα παρακολούθησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα.

Η χορήγηση ΣΒ δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική υπερκαλιαιμία, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, ή υπόταση, γεγονός που δείχνει την ασφάλεια του φαρμάκου. Οι δείκτες αυτοί αποτέλεσαν τις παραμέτρους των βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες στις οποίες βασίστηκε η είσοδος του συμπλόκου ΣΒ στις κατευθυντήριες οδηγίες και στην κλινική πράξη (PARADIGM-HF, PARAMOUNT)⁵.

Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική πτώση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ). Η ομάδα Α (υπερτασικοί) παρουσίασε πιο σημαντική πτώση της ΣΑΠ από 130 mmHg σε 117 mmHg, φτάνοντας τα επίπεδα των νορμοτασικών (Ομάδα Β: από 122 mmHg σε 115 mmHg), χωρίς όμως να εμφανιστούν επεισόδια υπότασης, και στις δύο ομάδες, που θα προκαλούσαν τη διακοπή του φαρμάκου.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική στατιστικά μείωση της δοσολογίας χορήγησης διουρητικών και στις δύο ομάδες.

Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες, όπως αυτό εκτιμήθηκε από την αύξηση της διανυθείσας απόστασης στην ΕΔΒ πάνω από 50 μέτρα.

Από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του Κλάσματος Εξώθησης και για τις δύο ομάδες (Ομάδα

	ΠΡΙΝ		ΜΕΤΑ		p
	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β	
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ					
Φουροσεμίδης (mg)	67*	69**	42*	44**	*, **: p<0,05
Κάλιο (mEq/L)	4,2	4,4	4,4	4,5	ns
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,92	1,06	0,95	1,06	ns
ΣΑΠ (mmHg)	130*	122**	117*	115**	*, **: p<0,05
ΚΕΑΚ (%)	30*	29**	34*	35**	*, **: p<0,05
ΤΔΔΑΚ (mm)	66*	66**	62,5*	62**	*, **: p<0,05
Ε/Ε'	18*	18**	12*	11**	*, **: p<0,05
ΕΔΒ (m)	332*	335**	405*	389**	*, **: p<0,05
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΣΒ (mg)			344	286	0,05

A: από 30% σε 34% και Ομάδα B: από 29% σε 35%), ενώ παράλληλα καταγράφηκε σημαντική βελτίωση της ΤΔΔΑΚ (Ομάδα A: από 66 mm σε 62,5 mm, Ομάδα B: από 66 mm σε 62 mm) αλλά και του λόγου διαμυτροειδικής ροής E/E' (Ομάδα A: από 18 σε 12, Ομάδα B: από 18 σε 11).

Η τιτλοποίηση της ΣΒ των ασθενών με συμπτωματική ΚΑΜΚΕ ήταν πιο υψηλή στους υπερτασικούς ασθενείς, οι οποίοι είχαν και μεγαλύτερη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους νορμοτασικούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία με ΣΒ ήταν ασφαλής τόσο στους νορμοτασικούς, όσο και στους υπερτασικούς ασθενείς με ΚΑΜΚΕ.

Η τιτλοποίηση της ΣΒ ήταν πιο υψηλή στους υπερτασικούς ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ σε σχέση με τους νορμοτασικούς, χωρίς όμως επεισόδια υπότασης.

Η βελτίωση τόσο της λειτουργικής ικανότητας όπως εκτιμήθηκε με ΕΔΒ, όσο και της συστολικής

και διαστολικής καρδιακής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες, ήταν παρόμοια στο πρώτο εξάμηνο παρακολούθησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29-e322.
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2141.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-968.
4. Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by Olmesartan: a randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens* 2018; 20(1): 150-158.
5. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New Engl J Med* 2014; 371(11): 993-1004.