

XRONİKİ ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ MÜALİCƏSNDƏ SAKUBİTRİ / VALASARTAN KOMBİNASİYASININ YERİ

Eyubova Ü.Ə., Baxşiyev M.M.

Azərbaycan Tibb Universiteti. III Daxili Xəstəliklər Kafedrası. Bakı, Azərbaycan

Nəşr tarixi: sentyabr 2019

***Əlaqə üçün:** AZ 1022, Bakı; Bakixanov küçəsi, 23; tel.: +994518025356; e-mail: habilmuradov@mail.ru

Xülasə: Son illər də xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsinə də yeni dərman vasitəsi olan sakubitril / valsartan kombinasiyasından geniş istifadə edilməyə başlanılmışdır. Belə ki, sakubitril molekulasının istifadəyə verilməsi ilə xroniki ürək çatışmazlığının patogenetik müalicəsi tamamlanmış oldu. Belə ki, son illər də dünya ədəbiyyatında B tip natriuretik peptid səviyyəsinin xroniki ürək çatışmazlığının patogenezdəki rolunu araşdıran bir çox tədqiqatlar aparılmışdır. Və bu yeni kəşf olunan molekulanın qandakı natriuretik peptid səviyyəsinə müsbət təsir göstərməsi ümumilikdə ürək çatışmazlığının gedişinə müsbət təsir edir.

Açar sözlər: Xroniki ürək çatışmazlığı, sakubitril / valsartan

The role of sacubitril / valsartan in treatment of chronic heart failure

Eyubova U.A., Bakhshiyev M.M.

Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases III. Baku, Azerbaijan

*Contact information: AZ 1022, Baku. Bakihanov street 23; tel.:+994518025356;

e-mail: habilmuradov@mail.ru

Resume: In recent years, widespread use of a combination of sacubitrile / valsartan, a new drug for the treatment of chronic heart failure, has also begun. Thus, with the introduction of the sacubitrile molecule, the pathogenetic treatment of chronic heart failure has been completed. Thus, a number of studies have been conducted in recent years to study the role of natriuretic peptide levels in the pathogenesis of chronic heart failure. And the fact that this newly discovered molecule has a positive effect on the level of sodium peptide in the blood has a positive effect on the progression of heart failure in general.

Key words: chronic heart failure, sacubitril / valsartan

Ürək çatışmazlığı - ürəyin bədənin ehtiyacını qarşılaya biləcək miqdarda qanı qova bilmədiyi ciddi vəziyyətdir [1].

2017-ci il də verilən məlumatlar da dün -ya əhalisi arasında 26 milyon insanın ürək çatışmazlığı xəstəliyindən əziyyət çəkdiyi qeyd edilir [2,3]. Bu rəqəm hər il bir sıra səbəblərdən bütün dünya ölkələrində daha da artır. Bu səbəblərə əsasən düzgün qidalanmama və piylənmə, hər il daha da artmaqda olan şəkərli diabet, siqaret çəkmə hallarının çoxalması, hipertoniya xəstəliyi, alkoqolun mənimsənilməsinin çoxalması hallarını aid etmək olar. Ümumiyyətlə, ²ürək çatışmazlığı² haqqında danışılan əksər hallarda əslində xroniki ürək çatışmazlığı² nəzərdə tutulur.

Belə ki, kəskin ürək çatışmazlığı nəzərdə tutulan bir çox hallarda kəskin ürək çatışmazlığı özünün klinik təzahürlərinə görə bir-birindən fərqlənən formalarının adları ilə - kəskin ağciyər ödemi və ya kardiogen şok olaraq ifadə olunur [4].

Son illər ərzində xroniki ürək çatışmazlığının patogenezinin, klinikasının, diaqnostikasının və müalicəsinin araşdırılmasına aid aparılan tədqiqat işlərində qazanılmış çoxlu sayda nəliyyətlərin olmasına baxmayaraq, XÜÇ ürək-damar sistemi xəstəliklərinin ağır, proqnostik cəhətdən qeyri - qənaətbəxş fəsadı olaraq qalmaqda davam edir [4].

Son illər ərzində xroniki ürək çatışmazlığının patogenezinin, klinikasının diaqnosti-

kasının və müalicəsinin araşdırılmasına aid aparılan tədqiqat işlərində qazanılmış çoxlu say da naliyyətlərin olmasına baxmayaraq. Ümumilik də demək olar ki, ürək çatışmazlığı olan xəstələrin əksəriyyəti diaqnoz qoyulduqdan sonrakı ilk 5 il ərzində ölürlər [5].

Xroniki ürək çatışmazlığının patogene-zində, durğunluq təzahürlərinin inkişafına gətirib çıxaran ürək – damar - neyrohümorall pozğunluqların mürəkkəb kompleksi içərisində əsas mövqə vazokonstriktor hümorall sistemə, yəni renin – angiotenzin - aldosteron (RAAS) sisteminin və simpatoadrenal sistemin (SAS) hiperaktivləşməsinə ayrılır [4].

Avropa Kardioloji Cəmiyyətinin 2016-cı il tövsiyələrində XÜÇ-nin üç növü göstərilir:

Düşük atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı - SMAF < 40%

Orta düşük atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı – SMAF 40 – 49 %

Qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı – SMAF \geq 50 % (6).

Xroniki ürək çatışmazlığından şübhələndiyimiz vəziyyətlərdə və yaxuddakı, əvvəlcədən bu diaqnoz qoyulmuş xəstələrdən anamnez toplayarkən və obyektiv müayinə edərkən bütün orqanları diqqətlə dəyərləndirmək lazımdır. Əvvəlcə xəstənin anamnezi və şikayətləri toplanılır.

ÜÇ olan xəstələrin müalicəsində əsas məqsədimiz xəstələrin klinik vəziyyətlərini yaxşılaşdırmaq, funksional qabiliyyətliliyini artırmaq və həyat keyfiyyətini yüksəltmək, təkrar xəstəxanaya düşmənin qarşısını almaq və ən əsası ölümləri azaltmaqdır [6,7, 8,].

Hal-hazırda xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində çoxlu sayda yeni dərman preparatları və cihaz müalicələri istifadə olunmağa başlamışdır. Bu müalicə üsullarının müasir prinsipləri, XÜÇ-nin neyrohümorall sistemin uzunmüddətli aktivasiyası nəticəsində inkişaf edən patogenetik

konsepsiyasına əsaslanır. Bura isə ilk növbədə proqnozu pis vəziyyətdə olan xroniki ürək çatışmazlığı xəstələrində yüksək aktivliyi patofizioloji hesab olunan renin - angiotenzin - aldosteron və simpatiko - adrenal sistemləri aiddir. Nəzəri cəhətdən əsaslanmışdır ki, müxtəlif qrup neyrohümorall modulyatorların birgə istifadəsi, xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində neyrohümorallların daha tam blokadası nəticəsində əlavə üstünlüklər verə bilər. Bu cür konsepsiyanın mahiyyəti olduqca sadədir, beləki, neyrohümorall reqlyasiyanın müxtəlif səviyyələri nə qədər yüksək dərəcədə blokada olunarsa, nəticə o qədər yaxşıdır [9].

Son illər də, XÜÇ olan xəstələrin müalicəsində ürək qlikoizidləri və diuretiklərlə birgə angiotenzinçevirici ferment inhibitorlarının, beta-blokaorların istifadəsi təcrübədə gündəlik xarakter almışdır. Beləki, AÇFİ uzun müddətdir RAAS komponentlərinin aktivliyini tənzimləyən əsas preparatdır, hansı ki, real olaraq tək xəstəliyin klinik gedişini deyil, həm də XÜÇ xəstələrinin proqnozunu yaxşılaşdırdı. AÇFİ inhibitorlarının təsir mexanizmi son illərdə geniş öyrənilmişdir. AÇFİ ikili blokada malikdir: angiotenzin II-nin (AII) yaranması və öz effektini azot oksid və damar genişləndirici prostanoidlər vasitəsi ilə göstərən bradikininin dağılması. Həm də məlum oldu ki, AÇFİ uzunmüddətli istifadə zamanı RAAS aktivsizliyi hətta onların maksimal dozalarının istifadəsi zamanı belə adekvat tənzimləyə bilmirlər [9].

XÜÇ-nin dekompensasiya mərhələsində olan və ağır ödemləri olan xəstələrin Avropa Kardioloqlar Cəmiyyətinin tövsiyələrinə düzgün əməl edilməlidir. Dərman müalicəsi ilə yanaşı qidalanmaya, xüsusi ilə, xəstənin qəbul etdiyi su və duzun miqdarına nəzarət gücləndirilməlidir. Xəstəliyin ağırlaşmış dövründə olan xəstələrin sutkalıq qəbul etdiyi xörək duzunun miqdarının 2 - 3

qramdan, gündəlik qidada qəbul etdiyi mayenin miqdarının 750 - 800 ml-dən çox olmaması tövsiyə olunmalıdır [10].

Son illərdə düşük atım fraksiyası olan xroniki ürək çatışmazlığı xəstələrinin konservativ müalicəsində yeni bir preparatdan istifadə olunmağa başlanmışdır. Beləki, Paradigm-hf çalışmasında ətraflı araşdırılan sacubitril / valsartan kombinasiyasının düşük atım fraksiyalı xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində müsbət nəticələr verdiyi aydın olmuşdur. Bu yeni dərman vasitəsinin araşdırılmasına aid ard-arda bir çox çalışmalar aparılmışdır və hal-hazırda da bu silsilədən olan araşdırmalar davam edir.

Belə çalışmalardan olan Paradigm-hf çalışmasında sacubitril/valsartanın əlavə olduğu konservativ müalicə üsulunun enalaprilin daxil olduğu müalicə üsulundan daha faydalı olduğu və endogen natriuretik peptidlərin miqdarlarının daha da artırılmasının, düşük atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə təkrar xəstələnmə və ölüm faizlərini azaltdığı aşkarlanmışdır [4].

Belə ki, neprilizin inhibasiya edilərkən, natriuretik peptidlərin, bradikininin və digər peptidlərin deqradasiyası yavaşladılır. Yüksək dövriyyəli A tipli natriuretik peptid və B tip NP-nin NP - reseptorlarına möhkəmləndirilməsi və GMP əmələ gəlməsinin yüksəlməsi vasitəsilə fizioloji effektlər verir, beləliklə diurez, natriurez və miyokardiyal boşalma və anti-remodelləşmə proseslərini gücləndirir. A tip NP və B tip NP də renin və aldosteron ifrazını inhibasiya edir. RAAS-a təsir edərək, vazokonstruksiyanı, natrium və suyun orqanizmdə saxlanılmasını və miokard hipertrofiyasını azaldır [6].

Paradigm-hf çalışmasına daxil olan tədqiqatlardan birində aşağıdakı nəticələrə gəlinmişdir: düşük atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı olan xəstələri əhatə edən tədqiqatda enalapril ilə müqayisədə həm angiotenzin II, həm də neprilizin inhibitoru olan - sacubitril/

valsartan preparatının, ürək çatışmazlığına görə təkrari xəstəxanaya yerləşdirilmə hallarının və ya digər kardiovaskular səbəblərə görə ölüm riskinin azaldılmasında daha effektiv olduğu öyrənilmişdir. Sacubitril / valsartan kombinasiyasının ölüm riskini azaldıqla yanaşı, ürək çatışmazlığının simptomlarını və bu xəstəliyin yaratdığı fiziki məhdudiyətləri azaltdığı da öyrənilmişdir. Bu yeni preparatın üstünlükləri sağ qalması yaxşılaşdırmaq üçün bilinən bütün digər dərmanları (beta-blokatorlar və mineralokortikoid - reseptor antagonistləri) qəbul edən ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə müşahidə edilmişdir.

Tədqiqatın yekunu olaraq, ürək çatışmazlığı xəstələrində ölüm riskinin və təkrari xəstəxanaya yerləşdirilmə hallarının azaldılmasında sacubitril / valsartanın effekti tək başına angiotenzin reseptoru olan enalapirildən daha yüksəkdir. Kardiovaskulyar ölümə əlaqədar olaraq, enalapril ilə müqayisədə sacubitril / valsartanın faydalı təsirinin çoxluğu ən azından enalapril ilə plaseboya qarşı uzunmüddətli müalicənin təsiri qədər böyükdür

Bu nəticə, xroniki ürək çatışmazlığı xəstələrində angiotenzin reseptorunun və neprilizinin birgə inhibasiya edilməsinin renin-angiotenzin sisteminin inhibasiyasından daha üstün olmasına dair güclü sübutdur [11]

PARADIGM-HF çalışmasına aid olan digər tədqiqat da, düşük atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində istifadə olunan - anjiyotenzin çevirici ferment inhibitoru olan enalaprilə angiotenzin II və neprilizin inhibitoru olan – sacubitril / valsartanın anjiyoödem əmələ gətirmə xüsusiyyətləri müqayisəli şəkildə araşdırılmışdır. Belə ki, AÇE inhibasiyası və ya AÇE və neprilizinin birgə inhibasiyası anjiyoödem riskini artır bilər ki, bu da xüsusi maraq doğuran bir hadisədir. Bu araşdırmada angiotenzin çevirici enzim inhibitoru enalaprilə qarşı, sacubitril / valsartan (angiotenzin reseptor

toru və neprilizin inhibitoru) əhəmiyyətli klinik üstünlük nümayiş etdirdi. Belə ki, enalapril ilə müqayisədə sacubitril / valsartanla müalicə alan qrupda artıq angiyödem riski olmamışdır.

Ümumiyyətlə isə, qara dərili xəstələrdə angiyödem baş vermə tezliyi digər xəstələrə nisbətən daha yüksəkdir. Lakin, əksər hallar mülayim formada müşahidə olundu. PARADIGM-HF aid olan bu çalışmada təsdiqlənmiş angiyödem hadisələrinin sayı isə ümumiyyətlə azdır [11] .

PARADIGM-HF silsiləsindən olan başqa bir araşdırmada xroniki ürək çatışmazlığı xəstələrinin nə qədər hissəsinin bu dərman vasitəsindən istifadəyə uyğun olduğu araşdırılmışdır. Tədqiqatın nəticəsi göstərdi ki, sacubitril / valsartan, bəzi ürək çatışmazlığı xəstələrində enalaprilə nisbətən daha effektivdir. Ürək çatışmazlığı xəstələrinin hansı hissəsinin sacubitril / valsartan üçün uyğun olması müəyyən deyildir. Sacubitril / valsartan DAFÜÇ olan xəstələrin simptomlarının idarə olunmasında əhəmiyyətli bir inkişafdır.

Bu araşdırmanın nəticəsi göstərdi ki, PARADIGM-HF üçün seçim meyarları ciddi şəkildə tətbiq edildikdə, DAFÜÇ olan xəstələrin yekunda 25 faizdən çoxu sacubitril / valsartana keçmək üçün uyğun ola bilər [12]

PARADIGM-HF çalışmasında həmçinin, DAFÜÇ xəstələri arasında şəkərli diabet-önü vəziyyətin yayılması və bu vəziyyətin xəstəliyin gedişatında yaratdığı nəticələr də araşdırılmışdır. Bu araşdırma zamanı DAFÜÇ xəstələri arasında disqlikemiya sıx görülmüşdür və bu vəziyyətin çox vaxt xoşagəlməz ürək-damar hadisələri ilə nəticələndiyi aşkarlanmışdır. Beləki, HbA1c < 6.0% olan xəstələrlə müqayisədə şəkəronü vəziyyəti olan xəstələrdə daha çox ağırlaşmaların baş verdiyi aşkarlanmışdır. Xəstələrin qlikemik statusundan asılı olmayaraq sacubitril / valsartan enalapirillə müqayisədə

daha üstün nəticə göstərmişdir [13] .

2018-ci il də aparılmış başqa bir tədqiqat da isə, xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə yuxu zamanı tənəffüs pozulması və onun müalicəsində sacubitril / valsartanın rolu araşdırılmışdır.

Belə ki, yuxu apnoyesi bu xəstələr də çox yayılmışdır ki, bu da xəstəliyin patofiziologiyası ilə əlaqələndirilir. DAFÜÇ olan xəstələrin 76 faizə qədərində yuxu apnoyesi halı gözlənilə bilər. XÜÇ-da yuxu zamanı tənəffüs pozulmasını idarə etmək üçün ən yaxşı yol hələ də müzakirə məsələsi olaraq qalır. Sacubitril / valsartan XÜÇ-nin sonrakı inkişafını, XÜÇ olan xəstələrin xəstəxanaya yerləşdirilməsi hallarını, və ambulator xəstələrdə ölüm riskini azaltmaq məqsədilə 2016-cı ildə Avropa Kardiologiya Təşkilatının tövsiyələrinə - angiyotenzin çevirici enzim inhibitorlarına alternativ olaraq daxil edilmişdir. Sacubitril və valsartan XÜÇ xəstələrində yuxu zamanı tənəffüs pozulmasının düzəldilməsi üçün yaxşı namizəddir, çünki bilinən fəaliyyət mexanizmləri XÜÇ-da yuxu zamanı tənəffüs pozulmasının patofiziologiyasına mane ola bilər [14] .

Sacubitril / valsartan XÜÇ-nin sonrakı inkişafını, XÜÇ olan xəstələrin xəstəxanaya yerləşdirilməsi hallarını və ambulator xəstələrdə ölüm riskini azaltmaq məqsədilə 2016-cı ildə Avropa Kardiologiya Dərnəyinin tövsiyələrinə - angiyotenzin çevirici enzim inhibitorlarına alternativ olaraq daxil edilmişdir.

Öyrəndiyimiz ədəbiyyatlardan aydın olur ki, sacubitril / valsartanın istifadəyə verilməsi xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində əhəmiyyətli nailiyyətlərdən biridir. Belə ki, sacubitril/valsartanın istifadəsi ilə xroniki ürək çatışmazlığının patogenetik müalicəsi tamamlandı. Bu da xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində cihaz müalicəsinin istifadəsi ilə bağlı yeni-yeni araşdırmalara səbəb oldu.

Sacubitril / valsartanın istifadəyə verilməsi ilə xroniki ürək çatışmazlığının patogenetik müalicəsi tamamlandı. Bu da xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində cihaz müalicəsinin istifadəsi ilə bağlı yeni-yeni araşdırmalara səbəb oldu. Bunlardan biri 2018-ci il də Zaca tərəfindən aparılmış tədqiqatdır. Bu araşdırmada DAFÜÇ xəstələrdə sacubitril / valsartanın ÜDD ilə müqayisəsi aparılmışdır. Bu araşdırmanın nəticəsində sacubitril/valsartanın ÜDD ilə müqayisə də daha aşağı xərcərlə ömrü uzatdığı aydın olmuşdur. Yekun olaraq, medikamentoz müalicənin iqtisadi cəhətdən daha üstün olduğu nəticəsinə gəlinmişdir [15].

Maliyyə mənbəyi: yoxdur

Maraqların toqquşması: yoxdur

Ədəbiyyat siyahısı:

1. Ponikowski P., Stefan D., Khalid F. The Global Burden of Heart Failure. ESC : Heart Failure Preventing disease and death worldwide, 2014; 4
2. Savarese G., Lund L., Global Public Health Burden of Heart Failure. Cardiac Failure Review. 2017; 3: 7-11
3. Ponikowski P., Stefan D., Khalid F. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure. 2014; 1: 4-25
4. Əzizov V.Ə., Ürək çatışmazlığı. Daxili xəstəliklər 2012; 446-447
5. Ponikowski P., Stefan D., Khalid F. The Global Burden of Heart Failure. ESC : Heart Failure Preventing disease and death worldwide . 2014; 4 -9
6. Ponikowski P., Adriaan A., Stefan D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* .2016; 27: 2129–2200
7. Gheorghide M., Shah A., Vaduganathan M. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspective. *Heart Fail Clin* 2013; 9: 285–290
8. Ambrosy A., Fonarow G., Butler J. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123–1133
9. Белеленков Ю. И. Всегда ли необходима тройная комбинация при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью? Выбор третьего нейрогормонального блокатора. *Терапевтический архив*. 2008; 9; 5-12
10. Yusifli R. Ə. Məmmədova F.D. Xəlilova X. Ə. Xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə ağır ödem sindromlu dekompensasiyanın baş vermə səbəbləri və müalicəsinin əsasları. *Sağlamlıq* 2016; 6; 61-67
11. John J.V., Milton P., Akshay S., et al. The PARADIGM-HF Investigators and Committees* Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2018; 264: 118-123. doi: 10.1016/j.ijcard. 2018.03.121.
12. Pellicori P., Jufen Z., John G., Andrew L. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril–valsartan? *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19(6): 34-37 doi.org/10.1002/ejhf.788
13. Søren L., Pardeep S., Iain S., Risk Related to Pre–Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial and et al for the PARADIGM-HF Investigators and Committees *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9: 49-51
14. Dany J., Nicolas M., Michel G. et al Impact of sacubitril–valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design *ESC Heart Failure*. 2018; 5(3): 14-16. doi.org/10.1002/ehf2.12270
15. Zacà V. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018; 19 (10): 597-605. doi:10.2459