

Sakubitril/valsartan DEF-KY'ye de fonksiyonel mitral yetmezliğini azaltabilir mi?

Dr. İbrahim Halil Kurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana

İkincil (sekonder) mitral yetersizliği (MY) olarak da adlandırılan fonksiyonel MY'de mitral yaprakçıklar ve kordalar yapısal olarak normaldir. Patoloji sol ventrikül (SV) geometrisinin bozulmasına bağlı olarak, kapak üzerinde kapanma ve birleşme kuvvetlerinde dengesizlik sonucu MY oluşur.^[1] SV dilatasyonu, anevrizmalar, duvar hareketlerindeki bozulmalar kapaklarda gerilmeye ve bunun sonucu olarak bozulmuş koaptasyon ve MY akımına sebep olur. Genellikle dilate kardiyomiopati veya miyokard infarktüsü (MI) sonrasında görülür. Özellikle inferobazal veya posterobazal segmentlerde izole bölgesel duvar hareket anormallikleri korunmuş global SV fonksiyonu ve boyutlarına rağmen ciddi sekonder MY'ye neden olabilir. Kronik atriyal fibrilasyon sebepli anuler ve atrial genişleme de altta yatan bir başka mekanizma olabilir.^[2]

İskemik kardiyomiopatide, herhangi bir derecedeki MY'nin varlığı uzun dönemde kötü prognoza neden olur. İskemik kardiyomiopati olgularında fonksiyonel MY eşlik ettiğinde; hastalar daha semptomatik ve pulmoner hipertansiyon sıklığı artar. Ayrıca ciddi fonksiyonel MY erken mortalitenin bir göstergesidir.^[3,4] Fonksiyonel MY'si olanlarda aynı ejeksiyon fraksiyonuna^[5] sahip olmalarına rağmen MY'si olmayanlara göre mortalite daha yüksektir. Regürjitasyona bağlı MY'deki potansiyel yapay EF artışı dikkate alınsa bile, ciddi MY varlığı belirgin aşırı mortalite için bağımsız bir belirteçtir. Her ne kadar primer ciddi MY'de efektif regürjitan orifis alanı (EROA) ≥ 40 mm² sınır kabul edilse de EROA ≥ 20 mm² fonksiyonel MY hastalarında yakın mortalite ilişkilidir.^[6]

Fonksiyonel mitral yetersizliğinde medikal tedavi hem ESC hem AHA kılavuzlarına göre tüm hastalarda uygulanması gereken temel tedavidir. Sol Ventrikül fonksiyonunun düzelmesi uzun dönemde temel hedefdir. Beta-bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör

blokerleri (ARB), aldosteron antagonist (AA), endike ise kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanabilecek tedavilerdir.^[7]

ARNI olarak da bilinen sakubitril/valsartan kombinasyonu 2015 yılında yayınlanan PARADIGM-HF çalışmasında primer sonlanım sakubitril/valsartan grubunda %20 azalma, tüm nedenli ölümlerde %16 azalma, kardiyovasküler sebepli ölümlerde %20 azalma görülmüştür.^[5] Enalapriile göre çok daha iyi sonuçlar elde ederek düşük EF'li kalp yetersizliğinde (KY) ADEİ ve ARB'ye göre daha üstün bir ilaç olduğunu ispatlamış ve kılavuzlarda yerini almıştır. Fakat fonksiyonel mitral yetersizliğine etkisi irdelenmemiştir. Bu amaçla PRİME çalışması dizayn edilmiştir. Güney Kore'deki 4 merkezde çok merkezli, çift kör, randomize olarak yapılmıştır. Çalışmaya ciddi fonksiyonel mitral yetersizliği olan ve en az 6 aydır ADEİ/ARB, beta-bloker alan semptomatik (NYHA II-III), EF %25–50 arası olan 118 hasta alınmıştır. Hastalar valsartan (n=58) ve sakubitril/valsartan (n=60) koluna 1:1 oranında randomize edilmiştir. Her iki kolda düşük dozlarda başlanıp 4 haftada hedef dozlar olan günde 2 kez sakubitril/valsartan 97/103 mg'a veya valsartan 160 mg'a çıkılmıştır. Birincil sonlanım noktası, fonksiyonel MY'nin EROA'sında başlangıçtan 12 aylık izlemindeki değişikliği değerlendirmektir. İkincil son noktalar regürjitan volüm, end-sistol volümü (ESV), end-diyastol volümü (EDV) ve mitral kapak kapanma alanındaki değişimlerdir. 117 (hastaların %99) hastayı içeren analizde, EROA sakubitril/valsartan grubunda 0.195±0.094'den 0.137±0.089 cm² gerilemiştir. Valsartan grubunda 0.210±0.107'den 0.192±0.161 cm² gerileme olmuştur. EROA daki değişim sakubitril/valsartan grubunda (%30) valsartana (%9) göre anlamlı olarak daha fazladır (-0.058±0.095'e karşı -0.018±0.105 cm²; p=0.032) (Tablo 1). Regürjitan volümdeki azalma (ortalama fark -7.3 mL, p=0.009) ve EDV indeksindeki azalma da sakubitril/valsartan



Tablo 1. Tedavi sonuçlarına göre valsartan ve sakubitri/valsartan gruplarında primer ve sekonder sonlanım noktalarındaki değişiklikler

Sonlanımlar	Değişiklik			
	Valsartan (n=58)	Sakubitri/valsartan (n=59)	Fark (95% CI)	p
Primer sonlanım noktası				
MY'nin EROA' sı, cm ²	-0.018±0.105	-0.058±0.095	-0.040 (-0.076 dan -0.094)	0.032
Sekonder sonlanım noktası				
Regürjitan volüm, ml	-4.3±15.1	-11.6±14.4	-7.3 (-12.6 dan -1.9)	0.009
ESV, ml	-9.9±31.0	-15.6±26.0	-5.7 (-16.1 den 4.6)	0.28
ESVI, ml/m ²	-5.4±17.1	-9.5±15.1	-4.2 (-10.1 den 1.7)	0.16
EDV	-9.0±35.9	-19.6±29.8	-10.6 (-22.5 den 1.3)	0.08
EDVI ml/m ²	-4.8±19.9	-11.8±17.3	-7.01 (-13.83 den -0.19)	0.044
İLKA, cm ²	-0.16±0.42	-0.20±0.36	-0.04 (-0.18 den -0.10)	0.58

MY: Mitral yetersizlik; EROA: Efektif regürjitan orifis alanı; ESV: End sistolik volüm; ESVI: Endsistolik volüm indeksi; EDV: End sistolik volüm; EDVI: End diastolik volüm indeksi; İLKA: İnkomplet leaflet kapanma alanı.

grubunda daha fazladır. Sakubitri/valsartan grubunda 21 ve valsartan grubunda 14 hastada MY'de anlamlı bir azalma görülmüştür. Valsartan grubunda 5 hastada MY'de anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Sakubitri/valsartan grubunda böyle bir durum görülmemiştir. MY değişikliklerinde gruplar arası fark sakubitri/valsartan lehine anlamlı bulunmuştur (p=0.037). Çalışmanın izleminde, kan basıncı sakubitri/valsartan grubunda 7.1±15.8/6.2±12.7 mm Hg ve valsartan grubunda 3.3±16.0/2.7±12.6 mm Hg azalmış ve kan basınçlarındaki değişiklikler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birincil ciddi MY için temel tedavi olan cerrahi, fonksiyonel şiddetli MY için ancak sınırlı durumlarda uygulanabilmektedir. Transkateter ve optimal tıbbi tedavi ile KY için 2 yıllık ölüm ve hastaneye yatış oranı hala %46'dır (tıbbi olarak yönetilenlerde %68).^[8] Mitraklip için yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bu seçenekler sadece optimal tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ciddi semptomları olan dikkatle seçilmiş hastalarda düşünülebilir.^[9] ADEİ/ARB ve beta-blokerden oluşan medikal tedavi (endike ise KRT) güncel kılavuzların önerisi ile fonksiyonel mitral yetersizliği olan KY hastalarında optimal tedavidir. Fakat bu tedaviler SV yeniden şekillenmesini ve fonksiyonel MY'yi düzeltmede yetersiz gibi görünmektedir ve bu hastalarda mortalite oranları halen yüksektir.^[11]

PRIME çalışmasının sonuçları KY hastalarında ARNI'nin fonksiyonel MY'yi azaltmada valsartan'dan daha başarılı olduğunu desteklemektedir.^[10] Sakubitri/valsartan tedavisinin SV yeniden şe-

killenmesini tersine çevirip, sistolik fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, EF artırdığı ve MY'yi azalttığına dair başka kanıtlarda mevcuttur.^[11] Bu sonuçlar sakubitri/valsartan için şaşırtıcı olmamıştır. Çünkü KY temelinde yer alan patolojiler aynı zamanda fonksiyonel MY için de geçerlidir. KY tedavisinde daha başarılı olan ARNI MY tedavisi için de ümit vaat etmektedir. Mevcut sonuçlar daha büyük popülasyonlarda ve mortalite katkısını inceleyen çalışmalar ile desteklenirse fonksiyonel MY'nin optimal tedavisinin bir parçası olabilir.

Kaynaklar

1. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112:745–58.
2. Piérard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J* 2010;31:2996–3005.
3. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, et al. 2020 Focused Update of the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2236–70.
4. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:153–9.
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
6. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759–64.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular

- heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91.
8. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307–18.
 9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521–643.
 10. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019;139:1354–65.
 11. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12435.