

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği ve Sekonder Mitral Yetersizliği Olan Hastalarda Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü Tedavisi: PRAISE-MR Randomize Çalışması

Dr. İpek Aydın

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği ve Sekonder Mitral Yetersizliği Olan Hastalarda Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü Tedavisi: PRAISE-MR Randomize Çalışması

Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Secondary Mitral Regurgitation: The PRAISE-MR Randomized Trial

Dr. İpek Aydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Giriş

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF), yaşlanan popülasyon ve artan metabolik hastalık yüküyle birlikte prevalansı giderek yükselen heterojen bir klinik sendromdur. Güncel tedavilere rağmen hastaneye yatış, semptom yükü, fonksiyonel kapasite kaybı ve mortalite açısından belirgin rezidüel risk devam etmektedir. Bu nedenle HFpEF içerisinde farklı fenotiplerin tanımlanması ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Atriyal fonksiyonel mitral yetersizliği (AFMR), HFpEF hastalarında sık görülen ve yüksek riskle ilişkili fenotiplerden biridir. Sol atriyal yeniden şekillenme, mitral anüler dilatasyon ve sıklıkla eşlik eden atriyal fibrilasyon sonucunda gelişen AFMR; özellikle egzersiz sırasında artan dolun basınçları ve pulmoner vasküler yük nedeniyle semptomların belirginleşmesine yol açmaktadır. Egzersiz sırasında ortaya çıkan mitral yetersizliğindeki dinamik artış, HFpEF'te hemodinamik bozulmanın önemli belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ortalama pulmoner arter basıncı/kardiyak output eğimi (mPAP/CO slope) ise bu hemodinamik yükü değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. Anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitörü (ARNI) olan sakubitril/valsartan'ın HFpEF hastalarında fonksiyonel mitral yetersizliği ve kardiyak yeniden şekillenme üzerinde olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, HFpEF ve AFMR birlikteliğinde egzersiz hemodinamisi üzerindeki etkileri net olarak bilinmemektedir.

PRAISE-MR çalışması, HFpEF ve en az orta derecede AFMR bulunan hastalarda sakubitril/valsartan tedavisinin egzersiz hemodinamisi, mitral yetersizliği yükü ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk prospektif randomize çalışma olmuştur.

Çalışma Dizaynı / Metodoloji

PRAISE-MR çalışması; pragmatik, prospektif, çok merkezli, randomize, açık etiketli ancak primer sonlanım değerlendirmesi kör şekilde yapılan bir çalışmadır. Çalışmaya semptomatik (NYHA sınıf II-III), ≥ 40 yaş, korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip (LVEF ≥ 50) ve son bir yıl içerisinde en az orta derecede AFMR saptanan toplam 84 hasta dahil edilmiştir. HFpEF tanısı ESC kriterlerine göre doğrulanırken; AFMR, normal sol ventrikül boyut ve fonksiyonları varlığında mitral anüler ve sol atriyal dilatasyon ile karakterize fonksiyonel mitral yetersizliği olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalarda çalışma başlangıcı öncesinde SGLT-2 inhibitörü, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve gerekli durumlarda atriyal fibrilasyon ritim yönetimini içeren optimal medikal tedavi sağlanmıştır. Katılımcılar web tabanlı randomizasyon sistemi ile 1:1 oranında sakubitril/valsartan + standart tedavi (SOC) veya yalnızca standart tedavi grubuna randomize edilmiştir. Sakubitril/valsartan tedavisi 24/26 mg günde iki kez başlanmış ve tolere edildiği ölçüde iki haftalık aralıklarla titre edilerek hedef doz olan 97/103 mg günde iki kez düzeyine ulaşılması amaçlanmıştır. ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedavi başlanmadan en az 36 saat önce ilaç kesilmiş, ARB kullanan hastalarda ise doğrudan geçiş yapılmıştır. Her iki grupta da ambulatuvar kan basıncı izlemi ile antihipertansif tedavi optimizasyonu sağlanmış ve hedef kan basıncı $< 130/80$ mmHg olarak belirlenmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası; kardiyopulmoner egzersiz testi ile eş zamanlı eko-kardiyografi (CPETecho) kullanılarak ölçülen egzersiz mPAP/CO eğimindeki 6 aylık değişim olarak belirlenmiştir. mPAP/CO eğimi; miyokardiyal sertlik, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve dinamik AFMR'nin egzersiz sırasındaki hemodinamik etkisini birlikte yansıtan, akıma göre düzeltilmiş önemli bir pulmoner direnç göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada minimal triküspit yetersizliği bulunan hastalarda dahi, çalkalanmış kolloid kontrast kullanımı sayesinde güvenilir çok aşamalı mPAP/CO hesaplamaları yapılabilmektedir. Tüm CPETecho incelemeleri korlenmiş merkezi bir çekirdek laboratuvarında analiz edilmiştir. Sekonder sonlanım noktaları arasında;

- İstirahat ve egzersiz sırasında AFMR şiddeti,
- pik VO_2 ,
- VE/VCO₂ eğimi,
- NT-proBNP düzeyleri,
- sol atriyal hacim ve fonksiyonu,

- LV global longitudinal strain (LV-GLS),
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) skorları yer almıştır.

Güvenlilik değerlendirmesinde ise hastaneye yatış, hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperkalemi ve anjiyoödem gibi advers olaylar izlenmiştir.

Bulgular

29 Şubat 2024 ile 24 Eylül 2025 tarihleri arasında Belçika'daki iki merkezde toplam 84 hasta çalışmaya dahil edilmiş; bunların 41'i sakubitritil/valsartan, 43'ü ise standart tedavi (SOC) grubuna randomize edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı yaklaşık 74 yıl olup popülasyonun büyük kısmını kadın hastalar oluşturmuştur. Atriyal fibrilasyon prevalansı oldukça yüksek (%63–82) bulunmuştur. Başlangıçta iki grup; demografik özellikler, klinik bulgular, ekokardiyografik parametreler ve egzersiz kapasitesi açısından dengeli saptanmıştır (Şekil 1).

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni 2026

Şekil-1

Altı aylık takip sonunda çalışmanın primer sonlanım noktası olan mPAP/CO eğiminde sakubitritil/valsartan lehine anlamlı iyileşme izlenmiştir. Başlangıçta medyan mPAP/CO eğimi SOC grubunda 3.6 (2.4–4.4) mmHg/L/dk, ARNI+SOC grubunda ise 3.9 (3.0–5.8) mmHg/L/dk iken; 6. ay sonunda ARNI+SOC grubunda daha belirgin düzelme görülmüştür. Gruplar arası düzeltilmiş ortalama fark -0.93 mmHg/L/dk olarak hesaplanmıştır (%95 GA: -1.80 ila -0.07 ; $p=0.035$) (Şekil-2). Yaş, cinsiyet, BMI ve atriyal fibrilasyon için yapılan çok değişkenli duyarlılık analizlerinde de tedavi etkisi korunmuştur. Ayrıca ARNI+SOC grubundaki hastaların %70'inde mPAP/CO eğiminde mutlak azalma sağlanırken; SOC grubunda bu oran %36 olarak bulunmuştur ($p=0.003$).

Türk Kardiyoloji Derneği KyBülteni 2026

Şekil-2

Mitral yetersizliği açısından değerlendirildiğinde, istirahatte AFMR şiddetinde genel iyileşme gözlenmiş olsa da gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Buna karşın egzersiz sırasında ortaya çıkan dinamik mitral yetersizliği artışı sakubitritil/valsartan tedavisi ile anlamlı şekilde baskılanmıştır. Özellikle orta düzey egzersiz sırasında efektif regürjitan orifis alanı (EROA) ve regürjitan volüm (RVol) değerlerinin ARNI+SOC grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi açısından da sakubitritil/valsartan tedavisinin belirgin yarar sağladığı görülmüştür. Girişim grubunda KCCQ skorlarında anlamlı iyileşme ve pik VO_2 değerlerinde artış izlenirken; SOC grubunda bu parametrelerde belirgin düzelme saptanmamıştır. Ventilatuvar etkinlik göstergesi olan VE/VCO_2 eğimi ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Biyobelirteçler ve kardiyak yeniden şekillenme açısından değerlendirildiğinde sakubitritil/valsartan tedavisinin NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca sol atriyal hacim indeksinde (LAVI) gerileme ve miyokardiyal deformasyon göstergesi olan LV-GLS parametresinde iyileşme izlenmiştir. Buna karşılık sol atriyal reservoir strain (LARS) değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Tedavi genel olarak iyi tolere edilmiştir. Sakubitritil/valsartan grubundaki hastaların %60'ında hedef doza ulaşılmıştır. Doz titrasyonunu sınırlayan en sık neden semptomatik hipotansiyon olmuştur. Çalışma boyunca toplam üç kardiyovasküler ilişkili hastaneye yatış meydana gelmiş ve mortalite veya yeni gelişen atriyal fibrilasyon gözlenmemiştir.

Tartışma

PRAISE-MR çalışması; HFpEF ve atriyal fonksiyonel mitral yetersizliği(AFMR) bulunan hastalarda sakubitritil/valsartan tedavisinin egzersiz hemodinamisi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını gösteren ilk prospektif randomize çalışma olması açısından dikkat çekmektedir. Çalışmanın temel bulgusu, sakubitritil/valsartan tedavisinin egzersiz sırasında pulmoner basınç yükünü yansıtan mPAP/CO eğiminde anlamlı azalma sağlamasıdır. Bu iyileşmeye dinamik mitral yetersizliği artışının baskılanması, NT-proBNP düzeylerinde düşüş ve kardiyak yeniden şekillenmede iyileşme eşlik etmiştir. AFMR; HFpEF içerisinde giderek daha fazla önem kazanan ve özellikle atriyal fibrilasyon varlığında sık görülen yüksek riskli bir fenotiptir. Çalışmada egzersiz sırasında ortaya çıkan dinamik mitral regürjitasyon (MR) artışının sakubitritil/valsartan ile belirgin şekilde baskılanması, bu fenotipin yalnızca kapak hastalığı değil; atriyal ve ventriküler yeniden şekillenmenin hemodinamik bir yansıması olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan mPAP/CO eğimi; miyokardiyal sertlik, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve egzersiz sırasında artan MR yükünü birlikte yansıtan yenilikçi bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Tedavi ile gözlenen yaklaşık 1 mmHg/L/dk'lık azalma, yalnızca pulmoner basınç yükündeki düzelmeyi değil; aynı zamanda kalp-akciğer dolaşımındaki bütüncül hemodinamik iyileşmeyi göstermektedir. Bunun yanında sol atriyal hacim indeksinde (LAVI) gerileme ve sol ventrikül global longitudinal strain (LV-GLS) parametresinde iyileşme izlenmesi tedavinin yapısal düzeyde de olumlu etkiler oluşturduğunu desteklemektedir. Bir diğer dikkat çekici bulgu, istirahatte AFMR şiddetindeki değişiklikler sınırlı olmasına rağmen egzersiz sırasında gelişen dinamik MR yükünün anlamlı şekilde azalmasıdır. Bu durum, HFpEF hastalarında yalnızca istirahat ekokardiyografisinin yeterli olmayabileceğini ve egzersiz hemodinamisi ile dinamik kapak davranışının klinik karar sürecinde önemli yer tuttuğunu göstermektedir. Bununla birlikte çalışmanın bazı önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Açık etiketli tasarım, düşük örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi mortalite ve hastaneye yatış gibi güçlü klinik sonlanımlar açısından yorum yapmayı sınırlandırmaktadır. Buna

rağmen PRAISE-MR, HFpEF'de "fenotipe özgü tedavi" yaklaşımının önemini vurgulayan öncü çalışmalardan biri olarak değerlendirilebilir.

Sonuç

PRAISE-MR çalışması, HFpEF ve AFMR birlikteliğinde sakubitril/valsartan tedavisinin egzersiz hemodinamisi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı iyileşme sağlayabileceğini gösteren ilk randomize çalışma olmuştur. Tedavi ile birlikte egzersiz sırasında dinamik mitral yetersizliği artışının baskılanması ve kardiyak yeniden şekillenmede düzelme izlenmesi, AFMR fenotipinde hedefe yönelik tedavi yaklaşımının önemini desteklemektedir.

Klinik Yorum

PRAISE-MR çalışmasının günlük pratiğe en önemli katkılarından biri, HFpEF hastalarında atriyal fonksiyonel mitral yetersizliğinin (AFMR) yalnızca "eşlik eden bir kapak hastalığı" olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermesidir. Özellikle egzersiz sırasında belirginleşen dinamik mitral yetersizliği, hastaların semptom yükü ve egzersiz intoleransının temel belirleyicilerinden biri olabilir. Bu nedenle istirahatte hafif veya orta derecede görülen AFMR'nin klinik etkisi olduğundan düşük değerlendirilebilir. Çalışma ayrıca AFMR bulunan HFpEF hastalarında invaziv mitral girişimler düşünülmeden önce ritim kontrolü, SGLT-2 inhibitörleri, MRA ve ARNI tedavisini içeren optimal medikal yaklaşımın mutlaka tamamlanması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle sakubitril/valsartan tedavisinin egzersiz sırasında ortaya çıkan mitral yetersizliği yükünü azaltabilmesi, bu hasta grubunda "hemodinamik hedefli" tedavi yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır. PRAISE-MR'nin bir diğer önemli mesajı ise HFpEF'de egzersiz hemodinamisinin daha fazla dikkate alınması gerektiğidir. Günlük pratikte çoğu zaman yalnızca istirahat ekokardiyografisi ile değerlendirme yapılırken, bu çalışma bazı hastalarda gerçek fizyopatolojinin egzersiz sırasında ortaya çıktığını net şekilde göstermektedir. Bu yönüyle çalışma HFpEF hastalarının değerlendirilmesinde günlük pratikte CPET ve stres ekokardiyografi gibi egzersiz temelli hemodinamik testlerin kullanımının gelecekte daha fazla önem kazanacağını düşündürmektedir.