

Erişkin Konjenital Kalp Hastalığına bağlı KY'de SGLT2 İnhibitörleri Güvenli

Yeni araştırmalar, sodyum glikoz taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörlerinin erişkin konjenital kalp hastalığına (ACHD [*adult congenital heart disease*]) bağlı kalp yetersizliği (KY) olan kişilerde güvenli ve iyi tolere edildiğini ve bu hastalarda hastaneye yatış oranlarının azalmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürdü.

SGLT2 inhibitörlerinin bu hastaların seyrini gerçekten etkileyebilecek bir farmakolojik tedavinin bulunduğuna dair umut var.

Bulgular 25 Mart 2024'te Journal of the American College of Cardiology'de çevrimiçi olarak yayınlandı (özetini aşağıda sunulmuştur).

Konjenital kalp hastalığı olan hastalar, iyileşmemiş olsalar da genellikle genç yaşta cerrahi müdahaleye tabi tutulurlar ve birçoğunda doğal bir süreç KY gelişir. Pek çok doğuştan kalp hastası artık cerrahi tedaviler ile ileri yaşlara kadar hayatta kaldığından KY gelişiminin tam boyutu ancak şimdi görülmeye başlıyor. KY'nin genellikle ACHD'li hastalarda yeterince tanınmadığı, bunun nedeni kısmen sonradan edinilmiş KY'li hastalara göre semptomlarını belirlemede daha fazla zorluk çekmeleridir. Yaşamları boyunca kalplerinde kısıtlamalar vardı; bunlar miyokard enfarktüsünden sonra göreceğiniz gibi birdenbire bir kalp yetersizliği başlangıcına benzemiyor. Bu hastalar aynı zamanda klinik araştırmalardan da dışlandılar, bu da onların yönetimi için kanıt boşluğu yarattı.

Kalp Yetersizliğinde Yeni İlaç Sınıfı

SGLT2 inhibitörleri, geleneksel KY hastalarında diyabet varlığından sol ventrikül disfonksiyonunun tipinden bağımsız KY'nin kötüleşmesini ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskini azalttığı gösterilen nispeten yeni ("olmazsa olmaz" "dörtlü tedavi sınıflarından" biri) bir ilaç sınıfıdır.

ACHD ile ilişkili KY tedavisinde SGLT2 inhibitörünün kullanımını destekleyen sağlam veriler eksiktir. Klinisyenler bu popülasyonda geleneksel kalp yetersizliği ilaçlarını reçete etme konusunda genellikle isteksizdir.

Çok- merkezli Retrospektif Çalışma

- Yeni çok merkezli, retrospektif kohort çalışmasına SGLT2 inhibitörleri alan, ortalama yaşı 48,7 olan 174 ACHD hastası dahil edildi. Çoğunun oldukça kompleks hastalıkları vardı: Avrupa Kardiyoloji Derneği sınıflandırma sistemine (**Tablo**) göre %51,1'inde ciddi konjenital kalp hastalığı (*En sık görülen ciddi konjenital bozukluklar kalp defektleri, nöral tüp defektleri ve Down sendromudur*) vardı (*Bakınız 2021 ESC kılavuzu European Heart Journal (2021) 42, 563645 [doi:10.1093/eurheartj/ehaa554]*).
- Hastaların %69,5'inde sistemik ventriküler fonksiyon en azından orta derecede azalmıştır ve subpulmoner ventriküler fonksiyon %52,1'inde en azından hafif derecede azalmıştır.

- Katılımcıların büyük çoğunluğunda (%93,1) SGLT2 inhibitörünün primer bir endikasyonu KY idi, bunu tip 2 diyabet (%6,3) ve ardından kronik böbrek hastalığı (%0,6) izledi.
- Hastaların çoğuna günde bir kez 10 mg'lık standart dozda dapagliflozin veya empagliflozin başlandı.
- Hastaların üçte ikisinden fazlası (%68,8) başlangıçta en az üç KY ilacı kullanıyordu: Hastaların %83,1'ine anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri veya anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (ARNi) reçete edildi.
- Çalışmanın primer sonucu, SGLT2 inhibitörlerinin güvenliği ve tolere edilebilirliği idi. Bu, yan etkiler, tedavinin kesilmesi, mortalite ve SGLT2 inhibitörüne başlandıktan 2 hafta ile 3 ay sonra ağırlık, kan basıncı, sodyum, potasyum, glikoz ve kreatinin düzeyleri dahil olmak üzere güvenlik endekslerinin değerlendirilmesi değerlendirildi.

Onaylanmış Güvenlik

- Ortalama 7,7 aylık takip süresi boyunca hastaların %10,3'ünde yan etkiler gelişti ve bunların %6,9'u tedaviyi bıraktı. Bu sonuçlar geleneksel KY için SGLT2 inhibitörleriyle ilgili daha büyük çalışma sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu nedenle, bu bulgular ilaç sınıfının yerleşik bir güvenlik profilini doğruluyor ve hastalara ve doktorlara çok fazla beklenmedik yan etki görülmediği konusunda güvence veriyor.

SGLT2 inhibitörlerinin Dikkat çeken yan etkileri

- Ancak bir hastada cerrahi debridmanı ve SGLT2 inhibitörünün kesilmesini gerektiren Fournier kangreni (nekrotizan fasiit) gelişti. Bu çok nadir ama dramatik bir komplikasyondur ve burada da olduğu gibi genellikle diğer risk faktörlerine sahip hastalarda meydana gelir.
- Üç hastada (%1,7) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu görüldü ve oral antibiyotiklerle başarıyla tedavi edildi. Ağırlıkta, serum sodyumunda, potasyumda veya glikozda önemli bir değişiklik olmadı.
- Diyastolik kan basıncında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen sistolik kan basıncında anlamlı bir azalma oldu.
- SGLT2 inhibitörünün kesildiği bir hastada başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı kreatinin artışı saptandı.

- Takip sırasında hastaların yaklaşık %2,3'ü SGLT2 inhibitörleriyle ilgisi olmayan nedenlerden öldü.
- Toplamda hastaların %23,5'i KY nedeniyle hastaneye yatırıldı: Bunların %70'i SGLT2 inhibitör tedavisinin başlangıcından önceki 12 ay içinde ve %30'u takip sırasında.
- **Unutulmaması gereken Not: Kalp yetersizliği ile ilgili başvurular, doğuştan kalp sorunları olanlarda "süper kötü bir işarettir.**
- SGLT2 inhibitörü reçetesini takip eden 6 ayda KY'den hastaneye yatış oranı, tedaviden önceki 6 aydan üç kat daha düşüktü (rölatif hastaneye yatış oranı = 0,30; %95 GA, 0,14-0,62; P = 0,001). Aritmi başvuru oranında anlamlı bir azalma olmadı.

Yaklaşımı değiştirecek Sonuçlar

- Klinisyenler Konjenital kalp hastalarına çoğu zaman, onların cerrahi olarak onarıldığı, mümkün olduğunca cerrahi olarak düzeltildiği ve farmakoterapinin onlara hiçbir şey yapamayacağı veya çok az fayda sağlayabileceği perspektifinden yaklaşıyor.
- Bu çalışma sonuçları bize daha olumlu bir bakış açısı kazandırıyor;artık daha önce KY ile ilgili başvuru yapmış en ağır hastaların bile gidişatını değiştirebilecek bir ilaç vardır.
- Her ne kadar bu sınırlı bir kohort da, ilacın dominant sağ ventriküler morfolojiye ve dominant sol ventriküler morfolojiye sahip hastaların ikisinde de, ve daha fazla ve daha az konjenital defekt kompleksliği olan hastalarda eşit şekilde çalıştığı görüldü.

Faydanın mekanizması

Çalışmanın yayınlanmış makalesinin Editörleri, SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkileri hakkında hala pek çok şeyin bilinmediğini yazdı. KY'ye yönelik hastaneye yatışların azalması, ACHD KY hastaları için potansiyel faydanın sinyali olabilir, ancak SGLT2 inhibitörünün bu değişikliği nasıl etkilediğine ilişkin temel sorular halen devam etmektedir.

Araştırmacılar ACHD ile ilişkili KY'nin çeşitli anatomik alt grupları dikkate alan ve ACHD ile ilişkili HF'nin doğru bir şekilde nasıl teşhis edileceği ve sınıflandırılacağı konusunda çok ihtiyaç duyulan bir kanıt tabanı oluşturan tek tip bir tanımının önemini vurguladılar.

Yazıda, ilk doğal SGLT inhibitörü olan **florizin**'in 1835 yılında bir **elma ağacının kabuğundan** izole edildiği belirtildive neredeyse iki yüzyıla yayılan bilimsel araştırmalar sonucunda, bir elma ağacının kabuğunun ACHD ile ilişkili kalp yetersizliği için yeni bir tedaviye dönüştürüldüğü bu ana ulaştık .

Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Adults With Congenital Heart Disease

Ralph M.L. Neijenhuis, Simon T. MacDonald, Filip Zemrak, Bart J.A. Mertens, Anna Dinsdale, Amanda Hunter, Niki L. Walker, Lorna Swan, Sushma Reddy, Joris I. Rotmans, J. Wouter Jukema, Monique R.M. Jongbloed, Gruschen R. Veldtman, and Anastasia D. Egorova

J Am Coll Cardiol. Mar 25, 2024. Epublished DOI: [10.1016/j.jacc.2024.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.017)

Konjenital Kalp Hastalığı Olan Erişkinlerde Sodyum-Glikoz Kotransporter 2 İnhibitörlerinin Etkisi

Özet

Arka plan- Kalp yetersizliği (KY), konjenital kalp hastalığı (ACHD) olan erişkinlerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Kanıta dayalı sağlam tedavi seçenekleri eksiktir.

Amaç- Bu çalışma, gerçek dünyadaki bir ACHD popülasyonunda sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörlerinin (SGLT2i) güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve kısa vadeli KY ile ilişkili etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Metodlar- Bu retrospektif çalışmaya Avrupa'daki 4 ACHD merkezinde SGLT2i ile tedavi edilen tüm ACHD hastaları dahil edildi. Veriler, SGLT2i'ye başlamadan 1 yıl öncesinden en son takibe kadar toplandı. Yan etkiler, tedavinin kesilmesi, mortalite ve hastaneye yatışlarla ilgili veriler toplandı.

Bulgular- Nisan 2016'dan Temmuz 2023'e kadar toplamda 174 AKHD hastası SGLT2i ile tedavi edildi. Yaş ortalaması 48,7±15,3 yıl olup, 72'si (%41,4) kadın, 29'u (%16,7) tip 2 diyabet hastasıydı. Hastaların 10'unda (%5,7) hafif, 75'inde (%43,1) orta, 89'unda (%51,1) ciddi konjenital kalp hastalığı vardı. En sık başlangıç endikasyonu KY idi (n = 162, %93,1), bunu tip 2 diyabet (n = 11, %6,3) ve kronik böbrek hastalığı (n = 1, %0,6) izledi.

- Ortalama 7,7 aylık takipte (Q1-Q3: 3,9-13,2 ay), 18 hasta (%10,3) yan etkiler bildirdi, 12'si (%6,9) SGLT2i'yi kalıcı olarak bıraktı ve 4'ü (%2,3) SGLT2i ile ilgisiz nedenlerden öldü.
- SGLT2i'ye başladıktan 6 ay öncesinden 6 aya kadar KY nedeniyle hastaneye yatış oranında anlamlı bir azalma gözlemlendi (göreceli oran = 0,30; %95 GA: 0,14-0,62; P = 0,001).
- **Sonuçlar-** SGLT2i genellikle güvenli, iyi tolere edilen ve ACHD hastalarında potansiyel olarak faydalı görünmektedir. SGLT2i, 6 aylık KY hastaneye yatış oranında 3 kat azalma ile ilişkilendirildi.
- Bu sonuçlar, ACHD'li hastalar için SGLT2i'nin potansiyel faydalarının prospektif randomize araştırmasını garanti eder.

Tablo. Konjenital kalp hastalığı kompleksliğinin sınıflandırılması (Hafif, Orta ve Şiddetli)

HAFİF

- İzole konjenital aort kapak hastalığı ve biküspit aort hastalığı
- İzole konjenital mitral kapak hastalığı (paraşüt kapağı, yarık [cleft'] kapakçık hariç)
- Hafif izole pulmoner darlık (infundibular, valvüler, supravavüler)
- İzole ve küçük ASD, VSD, or PDA
- Sekundum ASD, sinüs venosus defekti, VSD veya PDA'nın, odacık genişlemesi, ventriküler fonksiyon bozukluğu veya yüksek PAP gibi kalıntı veya sekeller olmadan onarılması.

ORTA: (Belirtildiğinde onarıldı veya onarılmadı; alfabetik sıra)

- Anormal pulmoner venöz bağlantı (kısmi veya toplam)
- PA'dan kaynaklanan anormal koroner arter
- Karşı sinüsten kaynaklanan anormal koroner arter
- Aort darlığı - subvalvüler veya supravavüler
- AVSD, kısmi veya tam, primum ASD dahil (pulmoner vasküler hastalık hariç)
- ASD sekundum, orta veya büyük onarılmamış (pulmoner vasküler hastalık hariç)
- Aort koarktasyonu
- Çift odacıklı sağ ventrikül
- Ebstein anomalisi
- Marfan sendromu ve ilgili HTAD, Turner Sendromu
- PDA, orta veya büyük onarılmamış (pulmoner damar hastalığı hariç)
- Periferik pulmoner darlık
- Pulmoner darlık (infundibular, valvüler, supravavüler), orta veya şiddetli
- Valsalva sinüsü anevrizması/fistülü
- Sinüs venosus defek
- Fallot tetralojisi onarıldı
- Arteriyel switch ameliyatı sonrası büyük arterlerin transpozisyonu
- İlişkili anormalliklerle (pulmoner vasküler hastalık hariç) ve/veya orta veya daha büyük şantla birlikte VSD.

ŞİDDETLİ: (Belirtilmediğinde onarıldı veya onarılmadı; alfabetik sıra)

- Pulmoner vasküler hastalık (Eisenmenger sendromu dahil) ile ilişkili herhangi bir KKH (onarılmış veya onarılmamış)
- Herhangi bir siyanotik KKH (ameliyat edilmemiş veya hafifletilmiş)
- Çift çıkışlı ventrikül
- Fontan dolaşımı
- Kesintili aort kemeri
- Pulmonary atresia (tğm formları)
- Büyük arterlerin transpozisyonu (arteriyel switch ameliyatı olan hastalar hariç)
- Univentriküler kalp (çift girişli sol/sağ ventrikül, triküspit/mitral atrezi, hipoplastik sol kalp sendromu, işlevsel olarak tek ventrikül ile ilgili diğer anatomik anormallikler dahil)
- Truncus arteriosus
- AV ve ventriküloarteriyel bağlantının diğer karmaşık anormallikleri (örn. çapraz kalp, heterotaksi sendromları, ventriküler inversiyon).

- ***Oriinal kısaltmalar:*** ASD = atrial septal defect; AV = atrioventricular; AVSD = atrioventricular septal defect; CHD = congenital heart disease; HTAD = heritable thoracic aortic disease; LV = left
- ventricle/ventricular; PA = pulmonary artery; PAP = pulmonary artery pressure; PDA = patent ductus arteriosus; VSD = ventricular septal defect.