

ANTRINIS DVIBURIO VOŽTUVO NEPAKANKAMUMAS: PROPORCINGUMO IR NEPROPORCINGUMO MECHANIZMAS BEI REIKŠMĖ GYDYMUI

Marija Tirlikienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos, Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: antrinis dviburio vožtuvo nesandarumas, funkcinis dviburio vožtuvo nepakankamumas, proporcingas ir neproporcingas funkcinis dviburio vožtuvo nesandarumas, transkateterinė dviburio vožtuvo korekcija.

Santrauka

Dviburio vožtuvo nepakankamumas (DVN) skirstomas į pirminį ir antrinį (funkcinį). Antrinis DVN yra reikšminga širdies pažaida, diagnozuojama pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, ir siejama su prasta ligos prognoze. Nepaisant diagnostikos ir gydymo metodų pažangos, antrinis DVN išlieka svarbiu klinikiniu iššūkiu, reikalaujančiu ankstyvos diagnostikos ir individualizuotos gydymo strategijos. Tyrimo tikslas – apibendrinti naujausius tyrimus apie proporcingo ir neproporcingo antrinio DVN mechanizmus ir jų poveikį gydymo metodams. Naujausi tyrimai, įskaitant MITRA-FR ir COAPT, atskleidė skirtingus antrinio DVN gydymo, naudojant MitraClip, rezultatus, pabrėždami kairiojo skilvelio funkcijos vaidmenį gydymo atsakui. Proporcingo ir neproporcingo DVN koncepcija tapo labai svarbi, siekiant suprasti gydymo atsaką. Proporcingo DVN atveju regurgitacija siejama su kairiojo skilvelio išsiplėtimu, o medikamentinis gydymas gali sukelti kairiojo skilvelio atvirkštinį remodeliavimąsi ir sumažinti DVN sunkumą. Neproporcingas DVN atsiranda be reikšmingo kairiojo skilvelio išsiplėtimo ir paprastai reikalauja intervencinio gydymo. Tačiau naujoji antrinio DVN klasifikacijos paradigma nėra be trūkumų, kurie aptariami šiame straipsnyje. Naujausių tyrimų duomenimis, proporcingo DVN reikšmė klinikiniais rezultatais atliekant transkateterines intervencijas lieka neaiški.

Išvadas

Dviburio vožtuvo nepakankamumas (DVN) nustatomas daugiau nei 2 proc. visos populiacijos, o jo paplitimas didėja su amžiumi [1]. DVN skirstomas į pirminį, kurį lemia dvibu-

rio vožtuvo burių anatomijos ir funkcijos pakitimai, ir antrinį (funkcinį) – atsirandantį dėl kairiojo skilvelio miokardo patologijos (kairiojo skilvelio disfunkcijos ar išsiplėtimo). Antrinis DVN yra dažna ir kliniškai reikšminga širdies patologija, pasireiškianti 25–30 proc. pacientų, sergančių širdies nepakankamumu [2]. Sunkaus antrinio DVN prognozė yra prasta – vienas iš penkių pacientų miršta per 12 mėnesių nuo diagnozės nustatymo. Ši būklė siejama su didesniu hospitalizacijos dažniu, blogesne gyvenimo kokybe ir didesniu mirtingumu, net ir taikant optimalų medikamentinį gydymą [3]. Nepaisant pastaraisiais metais tobulėjančių diagnostikos ir gydymo metodų, antrinis DVN išlieka svarbia klinicine problema, reikalaujančia ankstyvos diagnostikos ir tinkamos terapinės strategijos parinkimo.

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti naujausią mokslinę literatūrą apie antrinio dviburio vožtuvo nesandarumo proporcingumo mechanizmą ir jo sampratą bei įtaką gydymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, ScienceDirect, Google Scholar duomenų bazėse, naudojant raktažodžius bei jų derinius anglų kalba: secondary mitral regurgitation, functional mitral regurgitation, proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair. Į literatūros analizę buvo įtraukti moksliniai straipsniai, publikuoti anglų kalba, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai atitiko tyrimo tikslą.

Tyrimo rezultatai

Tradiciniai antrinio arba funkcinio DVN apibūdinimo metodai iš esmės ignoravo kairiojo skilvelio (KS) svarbą. KS įtaka ir reikšmė DVN plačiau pradėta analizuoti, kai buvo gauti itin prieštaringi dviejų atsitiktinių imčių kontroliuojamų dviburio vožtuvo korekcijos tyrimų rezultatai. MITRA-FR (angl. Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral

Regurgitation) ir COAPT (angl. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation) tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu širdies nepakankamumu ir DVN dėl KS disfunkcijos, buvo nustatytas skirtingas atsakas į transkateterinę dviburio vožtuvo korekciją naudojant MitraClip prietaisą [4, 5]. MITRA-FR tyrime transkateterinė dviburio vožtuvo korekcija nesumažino mirties ar hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos [4], o COAPT tyrime [5] ji reikšmingai sumažino sergamumą ir mirtingumą dėl širdies nepakankamumo. Šie prieštaringi rezultatai buvo tiesiogiai susiję su tuo, kad abiejuose tyrimuose dalyvavo labai skirtingos pacientų populiacijos, atsižvelgiant į svarbią antrinio DVN sampratą, susijusią su KS.

Nauja sunkiojo antrinio DVN paradigma: proporcingas ir neproporcingas DVN. P. Grayburno, A. Sannino ir M. Packerio nuomone, pacientai, kuriems pasireiškia antrinis DVN, sudaro gana skirtingas pacientų grupes, kurias galima suskirstyti į pogrupius remiantis supratimu, kad efektyvus regurgitacijos angos plotas (ERA, angl. effective regurgitant area) priklauso nuo kairiojo skilvelio galutinio diastolinio tūrio (KSGDT) [6]. Remiantis Gorlino hidraulinės angos lygtimi, pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, kurių KS išstūmimo frakcija sumažėjusi (apie 30 proc.), KSGDT yra 220–250 ml, o regurgitacijos frakcija (RF) siekia 50 proc. (tai atspindi didelį DVN), tikėtina, kad ERA bus apie 0,3 cm², nepriklausomai nuo specifinių dviburio vožtuvo lapelių prisitvirtinimo anomalijų. Šių pacientų DVN yra proporcingas KS dilatacijos laipsniui ir gali reaguoti į vaistus bei implantuojamus prietaisus, kurie mažina KSGDT. Tuo tarpu pacientams, kurių ERA yra 0,3–0,4 cm², bet KSGDT tik 160–200 ml, DVN laipsnis yra neproporcingai didesnis, nei prognozuojama pagal KSGDT. Šiems pacientams labiausiai naudingos intervencijos, nukreiptos į dviburį vožtuvą [6]. Ši paradigma paaiškina, regis, prieštarigus dviejų atsitiktinių imčių kontroliuojamų dviburio vožtuvo korekcijos tyrimų rezultatus (MITRA-FR ir COAPT klinikiniai tyrimai).

MITRA-FR tyrime dalyvavo pacientai, kurių DVN buvo proporcingas KS išsiplėtimo laipsniui, o ilgalaikio stebėjimo metu šių pacientų KSGDT ir klinikiniai rezultatai nesiskyrė nuo gydytų kontrolinės grupės tiriamųjų [4]. Palyginimui, pacientams, įtrauktiems į COAPT tyrimą, ERA buvo apie 30 proc. didesnis, tačiau KS tūriai buvo apie 30 proc. mažesni. Tai rodo neproporcingą DVN. Šiems pacientams transkateterinė dviburio vožtuvo operacija sumažino mirties ir hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo riziką, o šią naudą lydėjo reikšmingas KSGDT sumažėjimas [5]. Taigi, DVN apibūdinimas kaip proporcingas arba neproporcingas KSGDT yra labai svarbus renkantis optimalų gydymą

pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu ir sistoline disfunkcija [7].

Esant proporcingam DVN, jo laipsnis atitinka KS išsiplėtimą, o DVN atsiranda dėl šoninio, bet simetrinio speninių raumenų pasislinkimo; tokių pacientų gydymas turėtų būti orientuotas į KS funkcijos gerinimą. Asmenys, kuriems nustatytas proporcingas antrinis DVN, gali gerai reaguoti į optimalų medikamentinį gydymą, o tai gali sukelti KS atvirkštinį remodeliavimą ir vėliau sumažinti DVN sunkumą. Neproporcingo DVN atveju ženklios KS dilatacijos nėra, o DVN atsiranda dėl speninių raumenų disinchronijos arba dėl apatinio miokardo infarkto ir užpakalinės burės restrikcijos. Remiantis atliktais tyrimais, šių pacientų gali būti mažesnė tikimybė reaguoti į optimalų medikamentinį gydymą, nes KS turi mažiau atvirkštinio remodeliavimo galimybių, todėl gali būti naudingas dviburio vožtuvo intervencinis gydymas. Esant neproporcingam antriniam DVN, nepakankamumo laipsnis yra didesnis nei tikėtasi, palyginti su KS išsiplėtimo ir disfunkcijos laipsniu [8].

Naujos antrinio DVN paradigmos kritika. Naujai įvestos sąvokos – proporcingas ir neproporcingas antrinis DVN – gali atrodyti kiek klaidinančios, nes hidrodinaminio požiūriu regurgitacinis DVN turėtų būti proporcingas ERA vieno širdies susitraukimo metu. Dažniausiai naudojami echokardiografiniai parametrai, t.y. regurgitacijos tūris ir ERA, nustatomi taikant PISA (angl. proximal isovelocity surface area) metodą, kuris remiasi skysčio tėkmės per apvalią angą plokščiamo paviršiuje principais. Vis dėlto šis metodas turi keletą esminių apribojimų ir gali tiek pervertinti, tiek nepakankamai įvertinti DVN laipsnį.

PISA metodo ribotumai: 1) kadangi PISA spindulys matuojamas vienoje sistolės fazėje, ERA gali būti pervertinta, jei pasirenkama didžiausia PISA zona, kurios dydis sistolės metu kinta; 2) jei regurgitacinė anga yra elipsės formos, PISA metodas gali nepakankamai įvertinti ERA ir regurgitacijos tūrį, nes išmatuojamas mažesnis PISA spindulys. Kadangi PISA metodo matavimai atliekami tik vienu širdies ciklo momentu, matavimo paklaidos gali atsirasti dėl DVN dinamikos sistolės metu. Jei regurgitacinis DVN tūris šiuo metodu yra pervertinamas arba nuvertinamas, tai paprasčiausiai yra matavimo klaida [9].

Atsižvelgiant į aukščiau aptartus hemodinaminius aspektus, kyla klausimas, ar neproporcingas DVN apskritai gali egzistuoti. Neproporcingumo sąvoka grindžiama idėja, kad regurgitacija yra neproporcinga KS išsiplėtimo laipsniui. Tačiau hemodinamikos požiūriu nėra jokios fiziologinės priežasties, kodėl kraujo tekėjimas per dviburį vožtuvą turėtų būti neproporcingas. Regurgitacijos tūris priklauso nuo KS sistolinio tūrio ir efektyvaus sistolinio tūrio, todėl, nesant mechaninių kliūčių, bet kokio regurgitacijos tūrio pokyčiai

turi būti tiesiogiai susiję su KS tūrio pokyčiu. Pavyzdžiui, jei echokardiografinis tyrimas rodo, kad regurgitacinis tūris yra 59 ml, o KS sistolinis tūris – 51 ml, kaip nurodyta COAPT tyrime, tai rodo hemodinaminį neįmanomumą, nes regurgitacija turėtų būti mažesnė už bendrą KS sistolinį tūrį.

Toks duomenų neatitikimas gali atsirasti dėl klaidingai nustatytos regurgitacijos vertės arba netinkamų matavimo metodų, tačiau jis negali būti interpretuojamas kaip neproporcingas reiškinys. Tai veikiau rodo technines matavimo klaidas, o ne fiziologinį neproporcingumo reiškinį. Nors dabartinės gairės rekomenduoja daugiaparametrį požiūrį į antrinio dviburio vožtuvo nepakankamumo kiekybinį vertinimą, tiksli ir patikima antrinio DVN klasifikacija, ypač taikant transtorakalinę echokardiografiją, yra itin sudėtinga [9]. Širdies kompiuterinės tomografijos ir(ar) magnetinio rezonanso tyrimai gali tiksliau įvertinti dviburio vožtuvo anatominius ypatumus bei tūrinius ir funkcinis parametrus, taip pat suteikti papildomos informacijos [10].

Gydymo taktikos nustatymas remiantis DVN proporcingumu. Publikuotoje meta-analizėje, kurioje buvo įtraukti 6 klinikiniai tyrimai (1 594 pacientai), vertinta, ar dviburio vožtuvo nesandarumo sunkumo ir kairiojo skilvelio dydžio proporcingumas gali prognozuoti klinikinius rezultatus pacientams, kuriems atliekama transkateterinė „kraštas prie krašto“ operacija (TEER, angl. transcatheter edge-to-edge repair). Tyrimo išvadosse nurodyta, kad pacientams, kuriems dėl funkcinio DVN atliekama TEER, DVN proporcingumas nebuvo reikšmingai susijęs su mirštamumo dėl visų priežasčių, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ar likusio DVN po procedūros rizika [11].

Išvados

1. Antrinis dviburio vožtuvo nesandarumas yra dažna ir kliniškai reikšminga būklė, susijusi su kairiojo skilvelio disfunkcija, didesniu mirtingumu, dažnesnėmis hospitalizacijomis ir blogesne gyvenimo kokybe.

2. Proporcingas antrinis dviburio vožtuvo nepakankamumas, kai regurgitacija tiesiogiai susijusi su kairiojo skilvelio dilatacija, geriau reaguoja į medikamentinį gydymą. Neproporcingas antrinis dviburio vožtuvo nepakankamumas, kai regurgitacija didesnė nei tikėtina, dažniau pasireiškia esant mažesniai kairiojo skilvelio tūriui ir dažniau reikalauja MitraClip transkateterinės vožtuvo intervencijos.

3. Kai kurie tyrimai nurodo, kad neproporcingo antrinio dviburio vožtuvo nepakankamumo sąvoka gali būti metodinė klaida, nes hidrodinamiškai dviburio vožtuvo nepakankamumas turėtų būti proporcingas ERA.

4. Diagnostika yra sudėtinga, nes echokardiografiniai metodai, tokie kaip PISA, gali pervertinti arba nuvertinti regurgitacijos sunkumą. Magnetinio rezonanso ir kompiute-

rinės tomografijos tyrimai gali suteikti tikslesnį įvertinimą.

5. Pacientų gydymas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į antrinio dviburio vožtuvo nepakankamumo mechanizmą, proporcingumą ir gydymo atsaką.

6. Dviburio vožtuvo nepakankamumo proporcingumas neturi reikšmingos įtakos visų priežasčių sukeltam mirtingumui, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo ar likusio dviburio vožtuvo nepakankamumo rizikai pacientams, kuriems atliekama transkateterinė vožtuvo korekcijos intervencija.

Literatūra

1. Douedi S, Douedi H. Mitral Regurgitation. [Updated 2024 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553135/>
2. Adamo M, Cani DS, et al. Impact of disproportionate secondary mitral regurgitation in patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *EuroIntervention* 2020;16(5):413-420. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-01114>
3. Barnes C, Sharma H, Gamble J, et al. Management of secondary mitral regurgitation: from drugs to devices. *Heart* 2024;110:1099-1106. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322001>
4. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnet C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379(24):2297-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
5. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379(24):2307-2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
6. Grayburn P, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12(2):353-362. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>
7. Packer M, Grayburn PA. New Evidence Supporting a Novel Conceptual Framework for Distinguishing Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation. *JAMA Cardiol* 2020;5(4):469-475. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5971>
8. Stolz L, Doldi PM, Sannino A, Hausleiter J, Grayburn PA. The Evolving Concept of Secondary Mitral Regurgitation Phenotypes: Lessons From the M-TEER Trials. *JACC Cardiovasc*

- Imaging 2024;17(6):659-668.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.01.012>
9. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, et al. Disproportionate mitral regurgitation: another myth? A critical appraisal of echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37(1):183-196.
<https://doi.org/10.1007/s10554-020-01975-6>
10. Nappi F. Atrial functional mitral regurgitation in cardiology and cardiac surgery. *J Thorac Dis* 2024;16(8):5435-5456.
<https://doi.org/10.21037/jtd-24-189>
11. Moonen A, Cao J, Celermajer DS, Ng MKC. Mitral Regurgitation "Proportionality" in Functional Mitral Regurgitation and Outcomes After Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Heart Lung Transplant* 2024;43(5):523-531.
<https://doi.org/10.1016/j.shj.2024.100284>

SECONDARY MITRAL VALVE INSUFFICIENCY: MECHANISM OF PROPORTIONALITY AND DISPROPORTIONALITY AND IMPLICATIONS FOR TREATMENT

M. Tirlikienė

Keywords: secondary mitral regurgitation, functional mitral regurgitation, proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair.

Summary

Mitral valve insufficiency (MVI) classified into primary and secondary (functional). Secondary MVI is a significant cardiac is-

sue, affecting 25–30% of heart failure patients, and is associated with poor prognosis. Despite advancements in diagnostic and treatment methods, secondary MVI remains a crucial clinical challenge, requiring early diagnosis and tailored therapeutic strategies. The aim of this review is to summarize the latest research on the mechanisms and impact of proportionate and disproportionate secondary mitral regurgitation (MR) on treatment approaches. Recent studies, including the MITRA-FR and COAPT trials, have revealed differing outcomes in secondary MR treatment with MitraClip, highlighting the role of LV function in treatment response. The concept of proportionate vs. disproportionate MR has become pivotal in understanding treatment responses. In proportionate MR, regurgitation correlates with LV dilation, and medical treatments can lead to LV reverse remodeling and reduced MR severity. Disproportionate MR occurs without significant LV dilation, often due to myocardial infarction or papillary muscle dyssynchrony, and typically requires surgical interventions. Criticism of the current MR classification arises from concerns over measurement methods, such as the PISA technique, which may overestimate or underestimate regurgitation severity. However, the impact of proportionate MR on clinical outcomes in transcatheter interventions remains uncertain.

Correspondence to: kinderytem@gmail.com

Gauta 2025-05-15