.

PACIFIC-AMI (Çok merkezli, faz 2, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör, paralel-grup, akut miyokard enfarktüsü sonrası olumsuz kardiyovasküler sonuçları önlemek için oral Faktör XIa inhibitörü Asundeksian'ın doz aralığı bulma çalışması)

Dr. Hüseyin Durak

Yorumlayan: Dr. Hüseyin Durak

Çalışmanın ismi: PACIFIC-AMI (Çok merkezli, faz 2, randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör, paralel-grup, akut miyokard enfarktüsü sonrası olumsuz kardiyovasküler sonuçları önlemek için oral Faktör XIa inhibitörü Asundeksian'ın doz aralığı bulma çalışması)

Yayınlandığı Kongre: ESC 2022

Link : https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612

Giriş:

Akut miyokard enfarktüsü (AMI) sonrası, hastalar hiperkoagülayona yatkındır ve tekrarlayan aterotrombotik olaylar için risk altındadır. Kılavuzlar bu hastalara 12 ay boyunca aspirin ve bir P2Y12 inhibitörü ile ikili antitrombosit tedavi önermektedir. Ancak bu tedaviye rağmen bu hastalar tekrarlayan MI, inme ve ölüm riski altındadırlar. Plazma serin proteaz zimojen faktör XI (FXI), plak rüptürünü takiben trombin oluşumunun amplifikasyonunda anahtar bir rol oynar, ancak FXI'in hemostazda daha az önemli olduğu düşünülmektedir. Konjenital FXI eksikliği olan hastalar iskemik olaylara karşı korunurken, bu hastalarda aynı zamanda kanama riskinde çok az artış gözlenmiştir. Bu durum deneysel ve hayvan çalışmalarının sonuçlarıyla da desteklenmektedir. Buradan yola çıkarak AMI sonrası hastalarda FXIa inhibitörü Asundeksian kullanımının kanamayı artırmadan tekrarlayan MI, inme ve ölüm riskini azaltması öngörülmüştür.

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, AMI sonrası ikili antitrombosit tedavi altındaki hastalarda plaseboya kıyasla 3 farklı doz asundeksian'ın farmakodinamiğini, güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren bir faz 2, randomize, çift kör çalışma gerçekleştirmektir.

Metod:

Yakın zamanda akut MI olan 1601 hastayı çift kör, plasebo kontrollü, faz 2, doz aralıklı bir çalışmada 6-12 ay boyunca günde bir kez 10, 20 veya 50 mg oral asundeksiyan veya plaseboya randomize edildi. Hastalar, AMI'dan sonraki 5 gün içinde randomize edildi ve aspirin artı bir P2Y12 inhibitörü ile ikili antiplatelet tedavi aldı. Ana güvenlik sonlanımı, Kanama Akademik Araştırma Konsorsiyumu (BARC) tip 2, 3 veya 5 kanamasının bileşimiydi. Etkinlik sonlanımı, kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan MI, iskemik veya hemorajik inme veya stent trombozunun bileşimiydi.

Bulgular:

Hastaların medyan yaşı 68, %23'ü kadın, %51'i ST elevasyonlu MI idi. %80'i aspirin artı tikagrelor veya prasugrel ile tedavi edildi ve %99'una randomizasyondan önce perkütan koroner girişim uygulandı. Asundeksian, 50 mg ile FXIa aktivitesinin doza bağlı inhibisyonuna neden olarak, FXIa aktivitesinde %90'dan fazla inhibisyona neden olmuştur. 368 günlük medyan takip süresi boyunca, sırasıyla 10, 20, 50 mg asundeksian ve plasebo alan 30 (%7,6), 32 (%8,1), 42 (%10,5) ve 36 (%9,0) hastada ana güvenlilik sonlanımı meydana geldi (havuzlanmış asundeksiana karşı plasebo: HR 0.98, %90 CI 0.71–1.35). Etkinlik sonlanımı, sırasıyla 10, 20, 50 mg asundeksian ve plasebo verilen 27 (%6,8), 24 (%6,0), 22 (%5,5) ve 22 (%5,5) hastada meydana geldi (havuzlanmış asundeksian 20 ve 50 mg'a karşı plasebo: HR 1.05, %90 CI 0.69–1.61).

Sonuç:

Yakın zamanda AMI geçirmiş hastalarda, 3 farklı dozda asundeksianın, aspirin artı bir P2Y12 inhibitörüne eklenmesi kanamada önemli bir artış görülmeden, düşük iskemik olay hızı ile birlikte doza bağlı, FXIa aktivitesinin neredeyse tamamen inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Bu veriler, AMI sonrası hastaların yeterince güçlü bir klinik çalışmada günde 50 mg'lık bir dozda asundeksianın araştırılmasını desteklemektedir.

Yorum:

PACIFIC-AMI çalışmasının sonuçları önceki kanıtları güçlendirerek göstermiştir ki yakın zamanda AMI geçirmiş hastalarda tedaviye asundeksian eklenmesi kanama riskini artırmadan iskemik olay sıklığını azaltma potansiyeli taşımaktadır.