Omekamtiv Mekarbil akut kalp yetersizliğinde umut veren bir inotropik ajan olarak dikkatleri çekiyor. ESC 2013 Kongresi, Amsterdam, Hollanda, 31 Ağustos-4 Eylül 2013

ATOMIC-AHF: Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: Results from ATOMIC-AHF

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Mevcut inotropik ajanların miyokardiyal iskemi ve hasara, aritmilere, hipotansiyona neden olduğu ve mortalite ve morbiditeyi arttırabileceği biliniyor. Kardiyak miyozin aktivatörü omekamtiv mekarbil (OM), hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini arttırmadan kardiyak kontraktiliteyi arttıran ve henüz faz 2 çalışmaları devam eden yeni bir inotropik ajan. Sağlıklı gönüllüler ile stabil kronik KY'li olgularda, OM'nin sistolik ejeksiyon zamanı, EF, fraksiyonel kısalma ve stroke volümü arttırdığı gösterilmiş. ATOMIC AHF çalışması, OM'nin ilk defa akut kalp yetersizliği olgularında etkinlik, güvenlik, tolerabilite ve farmakokinetik özelliklerini değişik doz düzeylerinde değerlendiren bir çalışma. Çalışmanın sonuçları, OM'nin tüm çalışma populasyonu dikkate alındığında dispneyi azaltmada çok anlamlı bir etkisi olduğunu gösteremese de, yüksek doz uygulanan olgu grubunda bir yarar sağlandığına işaret ediyor. Yan etki ve tolerabilite profili plaseboyla eşdeğer, proaritmik etkisi yok ve önceki çalışmaları destekleyecek şekilde sistolik ejeksiyon zamanını anlamlı uzattığı, yüksek dozlarda kalp hızında bir miktar azalma ve kan basıncında hafif bir artışa yol açtığı bildiriliyor.

ATOMIC AHF, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü (n=103), doz belirlemesi için 3 farklı dozda 48 saat süreli OM uygulamasının yapıldığı (115 ng/ml (n=103), 230 ng/ml (n=99), 310 (n=102) ng/ml plazma konsantrasyonu sağlayan) grupları içeren bir çalışma olarak planlandı. Akut KY ile başvuran, EF<%40, IV diüretik uygulamasına rağmen >2 saat istirahat veya minimal egzersiz ile dispnesi devam eden ve BNP (>400 pg/ml) veya NT-proBNP (>1600 pg/ml) düzeyleri yüksek olan olgular çalışmaya alındı. İnotropik veya vazopressör tedavi alan, mekanik destek gereken, akut koroner sendromu bulunan, ciddi kapak veya miyokardiyal hastalığı olan, sistolik kan basıncı <90 mmHg veya >160 mmHg, kalp hızı <60 veya >100 atım/dk, eGFR <20 ml olan olgular çalışma dışı tutuldu. Randomizasyon diüretik tedavi sonrası ilk 24 saat için yapıldı. Primer son nokta 48.saatte en az bir doz uygulaması grubunda Likert skalasına göre dispnede azalma olarak belirlendi. Sekonder son noktalar: Ölüm ve/veya KY'de kötüleşme, 5.gün veya taburculuk sırasında hastanın kendisi tarafından değerlendirilen skala ile dispnede düzelme, NT-proBNP düzeylerindeki değişim, hastanede yatış süresi ve altgrup analizinde eko verilerinin değerlendirilmesi idi. Bazal veriler açısından plasebo, değişik OM doz düzeylerinden oluşan 3 çalışma grubu arasında çok belirgin fark yoktu. Genel olarak toplam plasebo grubu(n=303) ile toplam OM uygulaması alan grup (n=303) arasında dispne yanıtı açısından fark bulunamadı. Ancak en yüksek doz uygulamasının yapıldığı grupta (310 ng/ml, n=102) dispnede, plaseboya göre anlamlı düzelme saptandı (p<0.003). OM dozu ve ulaşılan plazma konsantrasyonu düzeyi ile dispnede düzelme arasında anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla p<0.025 ve p<0.007). KY'de kötüleşme, 230 ng/ml ve 310 ng/ml gruplarında plasebo grubuna göre daha az gözlenme eğiliminde idi (sırasıyla p<0.034 ve p<0.075). NT-proBNP değişimi, hastanede kalış süresi, 30 günde olaysız geçen gün, hastanın genel durumunun değerlendirilmesi gibi diğer sekonder son noktalar açısından anlamlı fark bulunamadı. Supraventriküler ve ventriküler aritmi gelişimi OM grupları ve plasebo grupları arasında benzerdi. Troponin-I düzeyleri, OM gruplarında anlamsız olsa da daha yüksek olma eğiliminde idi. Sistolik ejeksiyon zamanı doza bağımlı olarak anlamlı arttı. Kalp hızı, plaseboya göre azalma ve kan basıncı artma eğiliminde bulundu.

Her ne kadar, geleneksel inotropik tedavi ihtiyacı olan olgular bu çalışmanın populasyonunu oluşturmasa da, ATOMIC AHF sonuçları akut kalp yetersizliği ile gelen EF düşük ve IV diüretik tedaviye yanıt alınamayan dispnesi olan olgular gibi akut KY olgularının büyük bir grubunu yansıtan olgu grubunda, IV 48 saat OM uygulamasının özellikle bu çalışmada uygulanan yüksek dozlarında etkin ve güvenli olduğuna işaret ediyor. İlacın oral formununda yapım aşamasında olduğunu belirtmekte fayda var.