

Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC- HF)

Uzm. Dr. Bahar Tekin Tak
Doç. Dr. Hatice Selçuk

GİRİŞ: Kalp yetersizliği (KY) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu (HFrEF) olan hastalarda miyokardiyal kontraktilite fonksiyonunu geliştirmek, çekici bir terapötik hedef olarak kalmaya devam etmektedir. Omecamtiv Mecarbil (OM), intravenöz olarak uygulandığında, kalp hızını artırmadan ve kan basıncını düşürmeden, sol ventrikül ejeksiyon zamanını uzatarak atım hacmini arttıran yeni bir selektif kardiyak miyozin aktivatörüdür. COSMIC- HF, kronik HFrEF hastalarında OM 'nin oral modifiye salınım formülasyonu ve dozunu seçmek, farmakokinetiklerini ve kardiyak fonksiyon üzerine özellikle güvenilirlik ve tolere edilebilirlik gibi etkilerini karakterize etmek için dizayn edilmiş 20 haftalık tedaviyi içeren bir faz- 2 çalışmasıdır.

METODLAR: COSMIC- HF, kronik KY için optimal tedavi öyküsü olan, LVEF \leq %40 olan ve NT- proBNP \geq 200 pg/mL (atriyal fibrilasyonu olan hastalarda \geq 1200 pg/mL) olan ayaktan hastalarla yapılmış, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz- 2 çalışmasıydı. Doz yükselme fazında başlangıç dozunu belirlemek için iki kohort çalışıldı. Kohort 1 'de OM' nin 3 oral formülasyonundan biri olan 25 mg BID 7 gün boyunca plaseboya randomize edildi. Kohort 2' de aynı şekilde 50 mg BID dozu kullanıldı. Farmakokinetik, güvenilirlik ve tolere edilebilirlik baz alınarak bir formülasyon genişletilmiş faza ilerletildi ve hastalar 20 hafta boyunca 1:1:1 oranında belirlenen formülasyonun 25 mg BID dozuna veya plazma düzeyine göre 50 mg BID' a yükseltilmiş dozuna veya plaseboya randomize edildi. Farmakokinetikler, ekokardiyografik ve diğer klinik değişkenler ölçüldü.

SONUÇLAR: Doz yükselme fazının (ortalama yaş 65, %12 kadın) kohort 1 (n=49) ve kohort 2 (n=47) verilerine göre OM' nin bir oral formülasyonu seçildi. Genişlemiş faz; 448 hastanın (ortalama yaş 63, %17 kadın) kayıt ve takibini tamamladı. İlk olarak COSMIC- HF' nin C_{max}/ C_{trough} (ng/ml), sistolik ejeksiyon zamanı (msn), LV sistol sonu ölçümleri (mm) ve komplikasyonları içeren temel sonuçları sunulacak.

TARTIŞMA: Seçilmiş oral formülasyonun farmakokinetiklerine bilgi sağlamaya ek olarak COSMIC- HF, kronik HFrEF hastalarında OM' nin oral uygulamasının sistolik ejeksiyon zamanını artırabileceği ve kardiyak performans üzerine sürdürülebilir bir etki oluşturabileceği hipotezini gösteren veriler verecektir.

Sonuç Ek: Plasebo ile karşılaştırıldığında sistolik ejeksiyon zamanı her iki doz grubunda iyileşmiştir (her iki p< 0.001), atım hacmi iyileşmiştir (25 mg grubu için p=0.004, 50 mg' a titre grubu için p=0.022), sol ventrikül fraksiyonel kısalma iyileşmiştir (25 mg grubu için p= 0.017, 50 mg' a titre grubu için p=0.013). Ejeksiyon fraksiyonu 25 mg grubunda iyileşmiştir (p=0.025), 50 mg' a titre grubunda iyileşme eğilimi gözlenmiştir (p=0.063). 50mg' a titre edilen grupta sistol ve diyastol sonu çap ve hacimde de iyileşme tespit edilmiştir.