


## Doniesienia z *American Heart Association Scientific Sessions 2021*

Anna Polańska, Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Polańska A, Kasprzak JD. Reports from the American Heart Association Scientific Sessions 2021. 2022; 17(3): 199–204. DOI: 10.5603/2022.0037. Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

Opracowanie zawiera podsumowanie najciekawszych prezentacji nowych badań klinicznych, które pojawiły się podczas sesji naukowych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Przedmiotem dyskusji w badaniu AVATAR była szybsza operacyjna wymiana zastawki aortalnej. *Cardiothoracic Surgical Trials Network* poświęcony był zagadnieniu operacji zastawki mitralnej oraz trójdzielnej. Badanie CRAVE było istotnym zagadnieniem dla miłośników kawy. Temat zastosowania empagliflozyny w HF omówiono w badaniach EMPULSE oraz EMPEROR-Preserved. Analiza dotycząca doustnego inhibitora PCSK-9 jest wstępem do pełnej oceny efektywności tego leku. Odwrócenie działania tikagreloru zaprezentowano w badaniu REVERSE-IT.

Słowa kluczowe: kardiochirurgia, kawa, empagliflozyna, niewydolność serca, PB2452, MK-0616

Folia Cardiologica 2022; 17, 3: 205–210

### Wstęp

Wobec sytuacji epidemiologicznej związanej z pandemią COVID-19 organizatorzy *American Heart Association (AHA) Scientific Sessions* musieli zorganizować jeden z największych kongresów naukowych w formie *online*. Podczas ponad 500 wykładów uczestnikom przybliżono zagadnienia dotyczące najważniejszych badań klinicznych z całego świata. Poniższe opracowanie zawiera podsumowanie najciekawszych prezentacji nowych badań klinicznych, które pojawiły się podczas sesji naukowych.

### AVATAR — czy należy szybciej operować bezobjawową stenozę aortalną?

Operacyjna wymiana zastawki aortalnej (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) oraz coraz częściej stosowana przezskórna wymiana zastawki aortalnej (TAVR,

*transcatheter aortic valve replacement*) to procedury zalecane u objawowych pacjentów z ciężką stenozą aortalną w celu złagodzenia objawów tej wady oraz poprawy przeżycia, jednak wymiana zastawki u pacjentów bezobjawowych nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. Prowadzone także w polskich ośrodkach badanie AVATAR (*Aortic Valve Replacement Versus Watchful Waiting In Asymptomatic Severe Aortic Stenosis*) było badaniem prospektywnym, randomizowanym, z grupą kontrolną. W hipotezie stawianej na początku badania zakładano, że u pacjentów poddawanych wymianie zastawki aortalnej przed wystąpieniem objawów lub spadku EF lewej komory wystąpi zmniejszenie występowania pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca, udar mózgu lub nieplanowaną hospitalizację z powodu niewydolności serca (HF, *heart failure*) w porównaniu do grupy pacjentów leczonej zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi.

Adres do korespondencji: lek. Anna Polańska, I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. W. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: anna.polanska@onet.pl

Do badania włączono 157 pacjentów, z bezobjawową ciężką stenozą aortalną, także w warunkach próby wysiłkowej. Do kryteria wyłączenia należały: występowanie duszności, omdlenia, dławicy, EF < 50%, bardzo ciasna stenozą aortalną (maksymalna prędkość przepływu > 5,5 m/s w spoczynku), ciężka niedomykalność aortalna, poszerzenie aorty wymagające leczenia operacyjnego lub > 5 cm, istotna choroba zastawki mitralnej, uprzednia operacja kardiologiczna, migotanie przedsionków, ciężka choroba płuc, oczekiwane przeżycie poniżej 3 lat.

Badani zostali przydzieleni losowo do wczesnej operacji (do 8 tygodni od randomizacji ze wskazaniami do leczenia operacyjnego według kryteriów zgodnych z ówczesnymi wytycznymi) lub postępowania zachowawczego. Pierwszorzędowe punkty końcowe były zgodne z pierwotną hipotezą badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: śmiertelność wewnątrzszpitalną i 30-dniową śmiertelność operacyjną pacjentów z obu badanych grup, powtórne operacje zastawki aortalnej u chorych operowanych w obu grupach, powtarzające się poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar, zawał, nieplanowana hospitalizacja z powodu HF wymagająca dożylnego leczenia diuretycznego), duże krwawienia, powikłania zakrzepowozatorowe, czas do śmierci i czas do pierwszej hospitalizacji z powodu HF. Ponadto analizowano częstość występowania ogólnych poważnych zdarzeń niepożądanych.

Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 67 lat, 57% stanowili mężczyźni z szacowanym ryzykiem operacyjnym w skali STS średnio 1,7%. Mediana czasu od randomizacji do SAVR w grupie wczesnej operacji wyniosła 55 dni, 53% pacjentów otrzymało zastawkę mechaniczną. Operację przeprowadzono także u 25 pacjentów z grupy leczenia zachowawczego (40% pacjentów otrzymało zastawkę mechaniczną), a mediana czasu od randomizacji do operacji w grupie leczonej zachowawczo wyniosła 400 dni. Zarówno w grupie wczesnej operacji, jak i postępowania zachowawczego stwierdzono 1 zgon w ciągu miesiąca od wykonania zabiegu.

Łącznie wystąpiło 39 zdarzeń, 13 (16,6%) we wczesnej operacji i 26 (32,9%) w grupie leczonej zachowawczo. W pierwotnej analizie ITT u pacjentów przydzielonych do wczesnej operacji odnotowano znacznie mniejszą częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub nieplanowaną hospitalizacją z powodu HF w porównaniu z grupą konserwatywną (15,2% vs. 34,7%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,46; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,23–0,90; p = 0,02). Nagły zgon wystąpił u 6 pacjentów z grupy zachowawczej w porównaniu z 3 pacjentami z grupy wczesnej operacji, przy czym jeden pacjent zmarł nagle w oczekiwaniu na operację. Nie obserwowano znamienych różnic w innych drugorzędowych punktach końcowych między obiema grupami. Częstość

występowania poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych była istotnie wyższa w grupie leczenia zachowawczego w porównaniu z grupą wczesnej operacji (16 [20,5%] w grupie wczesnej operacji vs. 33 [41,8%] w grupie leczenia zachowawczego; p = 0,004).

Podsumowując, w badaniu AVATAR wykazano, że wczesna operacyjna wymiana zastawki aortalnej poprawiła wyniki leczenia, na co składał się trend zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z pacjentami leczonymi zachowawczo i operacją przeprowadzoną dopiero po wystąpieniu objawów. Te odkrycia przemawiają za tym, że gdy stenozą aortalną stanie się istotna, wczesna wymiana zastawki poprawia wyniki leczenia pacjentów, niezależnie od występowania objawów [1, 2].

### Czy należy naprawiać zastawkę trójdzielną przy okazji leczenia wady mitralnej?

Niedomykalność mitralna jest najczęściej występującą chorobą zastawki na świecie. W Stanach Zjednoczonych jest wykonywanych ponad 50 tysięcy zabiegów operacyjnych rocznie w celu leczenia tej choroby. Wraz z niedomykalnością mitralną może występować niedomykalność trójdzielna. W przypadku kwalifikacji do zabiegu zastawki mitralnej ze współistniejącą ciężką niedomykalnością trójdzielną specjaliści w dziedzinie kardiologii nie mają wątpliwości, że należy operować również zastawkę trójdzielną, jednak gdy fala niedomykalności trójdzielnej nie jest duża, pojawiają się wątpliwości.

Do badania *Cardiothoracic Surgical Trials Network* poświęconego temu zagadnieniu włączono 401 pacjentów z degeneracyjną wadą zastawki mitralnej wraz ze współistniejącą umiarkowaną niedomykalnością zastawki trójdzielnej lub jedynie z poszerzeniem pierścienia tej zastawki  $\geq 40$  mm. Chorzy zostali losowo przydzieleni do leczenia operacyjnego samej zastawki mitralnej lub do dodatkowej naprawy zastawki trójdzielnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym w 2-letniej obserwacji było wystąpienie zgonu, konieczności reoperacji zastawki trójdzielnej lub pogorszenia niedomykalności trójdzielnej do ciężkiej.

Pacjenci poddani operacji naprawczej zastawki mitralnej z anuloplastyką trójdzielną mieli mniej niespodziewanych zdarzeń z pierwszorzędowego punktu końcowego niż ci, którzy przeszli operację samej zastawki mitralnej (3,9% vs. 10,2%) (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,37; 95% CI: 0,16–0,86; p = 0,02), chociaż nie obserwowano istotnych różnic w śmiertelności w obu grupach. Częstość progresji wady zastawki trójdzielnej u pacjentów po izolowanej operacji zastawki mitralnej wynosiła 6,1%, natomiast w grupie pacjentów, u których zastosowano leczenie operacyjne zarówno zastawki mitralnej, jak i trójdzielnej wynosiła 0,6% (RR 0,09; 95% CI: 0,01–0,69). Częstość występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych, stanu funkcjonalnego

i jakości życia była podobna w obu grupach po 2 latach, chociaż częstość wszczepienia kardiostymulatora była wyższa w grupie pacjentów po operacji zastawki mitralnej i trójdzielnej niż po izolowanej operacji zastawki mitralnej (14,1% vs. 2,5%; RR 5,75; 95% CI: 2,27–14,60). Okres stosowania krążenia pozaustrojowego oraz okres hospitalizacji po operacji u pacjentów, którzy byli poddawani zabiegowi naprawy zarówno zastawki mitralnej, jak i trójdzielnej był dłuższy niż u pacjentów z izolowaną operacją zastawki mitralnej.

Wnioski z analizy nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić czy redukcja progresji niedomykalności trójdzielnej z użyciem badanej strategii, skutkuje długoterminową korzyścią kliniczną. W kalkulacjach korzyści uwzględnić należy ryzyko konieczności stymulacji serca [3].

### CRAVE — czy kawa powoduje arytmie?

Ważne dla miłośników kawy było badanie CRAVE (*The Coffee and Real-Time Atrial and Ventricular Ectopy*).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych oraz komorowych zależnych od spożycia kawy. Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie epizodu częstoskurczu nadkomorowego i komorowego, codzienna aktywność definiowana jako ilość kroków, czas snu oraz średni poziom glikemii.

Do badania włączono 108 ochotników. Mediana wieku wynosiła 38 lat, 51% stanowiły kobiety. Każdy uczestnik badania został zaopatrzony w urządzenie do monitorowania EKG, glikemii oraz krokomierz i monitor czasu snu. Do zbierania danych zastosowano aplikację mobilną. Od każdej osoby pobrano materiał DNA, na podstawie którego genotypowano metabolizm kofeiny. Badani zostali losowo podzieleni na grupy, które rozróżniał układ czasowy wypijanej kawy (grupa start: *on caffeine* i start: *off caffeine*).

U osób, które piły dwie lub więcej kawy dziennie występowało znaczące statystycznie zwiększenie o 54% częstości występowania dodatkowych pobudzeń pochodzenia komorowego ( $p = 0,007$ ). Każda dodatkowa kawa była związana ze zmniejszeniem epizodów częstoskurczu nadkomorowego o 12% ( $p = 0,028$ ), wzrostem ilości kroków o 587 dziennie i skróceniem czasu snu o 18 minut. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w poziomie glikemii. Odnotowano zwiększone występowanie dodatkowych pobudzeń pochodzenia komorowego u osób wykazujących szybki metabolizm kofeiny oraz lepszy wpływ na sen u osób z wolnym metabolizmem kofeiny.

Podsumowując, kawa nie wpływa na zwiększenie częstości występowania arytmii nadkomorowej. Picie kawy zwiększa częstość występowania przedwczesnych skurczów pochodzenia komorowego u osób z szybkim metabolizmem kofeiny i sprzyja aktywności fizycznej, zarazem skracając o 18–36 minut czas snu [4, 5].

### EMPEROR-Preserved — empagliflozyna pomaga w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową

W świetle wcześniej prezentowanych wyników badań *EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial In Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction)* empagliflozyna zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HF z frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*)  $> 40\%$ , natomiast w prezentowanej na AHA analizie autorzy badania ocenili także wpływ stosowania empagliflozyny na jakość życia pacjentów z HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*)  $\geq 50\%$ .

Celem analizy była ocena efektów stosowania empagliflozyny u pacjentów z zachowaną EF  $\geq 50\%$  w badaniu *EMPEROR-Preserved* w porównaniu z pacjentami z łagodnie obniżoną EF 41–49% (HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*).

Do badania *EMPEROR-Preserved* włączono 5988 pacjentów z HF w II–IV klasie według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego z EF  $> 40\%$ , podwyższonym poziomem N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)  $> 300$  pg/ml u pacjentów z rytmem zatokowym i  $> 900$  pg/ml u chorych z migotaniem przedsionków. Średni wiek w grupie EF  $\geq 50\%$  ( $n = 4005$ ; 67%) wynosił 72,8 lat, podczas gdy w grupie EF 41–49% ( $n = 1983$ ; 33%) 70,1 lat ( $p < 0,001$ ). W obu grupach było około 50% chorych na cukrzycę ( $p = 0,004$ ). Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF.

W grupie pacjentów z HFpEF ( $\geq 50\%$ ) otrzymującej empagliflozynę odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF o 17% (318 vs. 270; HR 0,83; 95% CI: 0,71–0,98;  $p = 0,024$ ) oraz zmniejszenie ilości pierwszych hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF o 22% (226 vs. 182; HR 0,78; 95% CI: 0,64–0,95;  $p = 0,013$ ). Redukcja zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz ilości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF w grupie empagliflozyny w porównaniu z placebo nie była istotna statystycznie.

W grupie pacjentów z HFmrEF (EF 41–49%) otrzymujących empagliflozynę w porównaniu z grupą placebo ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego zmniejszyło się o 29% (193 vs. 145; HR 0,71; 95% CI: 0,57–0,88;  $p = 0,002$ ). Obserwowano także znamienne statystycznie zmniejszenie ilości pierwszych hospitalizacji z powodu HF o 42% (126 vs. 77; HR 0,58; 95% CI: 0,44–0,77;  $p < 0,001$ ).

W 52. tygodniu zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ocenie jakości życia w kwestionariuszu *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS)* w grupie empagliflozyny w porównaniu

z placebo w grupie pacjentów z HFpEF wyniosła 4,24 w porównaniu z 2,78 ( $p = 0,006$ ), podczas gdy w grupie pacjentów z HFmrEF było to 4,86 w porównaniu z 3,3 ( $p = 0,043$ ). Wystąpiła także znaczna poprawa w całkowitym wyniku KCCQ i ogólnym wyniku sumarycznym u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali empagliflozynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Porównując pacjentów z EF > 50% w badaniach EMPEROR-Preserved ( $n = 3501$ ) i PARAGON-HF ( $n = 4067$ ), to w grupie EMPEROR-Preserved nastąpił istotny spadek częstości pierwszych hospitalizacji z powodu HF i zgonów sercowo-naczyniowych (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98;  $p = 0,0263$  vs. HR 0,94; 95% CI: 0,82–1,08;  $p = 0,38$ ).

U pacjentów z HF i zachowaną EF empagliflozyna przyniosła znaczące, wczesne i trwałe zmniejszenie ryzyka i ciężkości zaostrzenia HF w warunkach zarówno szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Empagliflozyna poprawiła jakość życia związaną ze zdrowiem. Efekt ten pojawił się wcześniej i utrzymywał się przez co najmniej 1 rok [6, 7].

## EMPULSE — czy leczyć empagliflozyną zaostrzenia niewydolności serca?

Niewydolność serca jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych przewlekłych chorób związanych z wysoką śmiertelnością oraz jednym z najważniejszych powodów hospitalizacji. Udowodniono, że inhibitory SGLT2 poprawiają wyniki u pacjentów z przewlekłą HF, jednakże doświadczenie w inicjowaniu leczenia flozynami w przypadku ostrej HF jest ograniczone.

EMPULSE (*Efficacy and Safety of Empagliflozin In Hospitalized Heart Failure Patients*) jest międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym oceniano korzyści kliniczne, bezpieczeństwo i tolerancję u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HF po wstępnej stabilizacji, niezależnie od EF lewej komory. Efekty analizowano w grupie otrzymującej empagliflozynę w dawce 10 mg dziennie w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci włączeni do badania odczuwali duszność oraz występowały u nich przynajmniej dwa z następujących objawów zaostrzenia HF: zastój widoczny na radiogramie klatki piersiowej, rzęzenia podczas osłuchiwania, klinicznie istotny obrzęk płuc lub poszerzone żyły szyjne. Pozostałymi kryteriami włączenia były między innymi poziom NT-proBNP  $\geq 1600$  pg/ml lub BNP  $\geq 400$  pg/ml (w przypadku współwystępowania migotania przedsionków NT-proBNP  $\geq 2400$  pg/ml lub BNP  $\geq 600$  pg/ml) oraz konieczność terapii diuretycznej (minimalna dawka dożylnego furosemidu 40 mg lub ekwiwalent).

Do badania włączono 500 pacjentów, przydzielając ich do grupy badanej lub kontrolnej w stosunku 1:1. Analiza punktu pierwszorzędowego była oceniana na podstawie stratyfikowanego współczynnika wygranych zdefiniowanego

jako połączenie zgonu, liczby zdarzeń niepożądanych w przebiegu HF, czasu do pierwszego incydentu oraz zmiany w kwestionariuszu KCCQ-CSS od wartości początkowej do 90 dni. Korzyść kliniczna wystąpiła na poziomie 53,9% w grupie empagliflozyny w porównaniu z 39,7% w grupie placebo (95% CI: 1,09; 1,68;  $p = 0,0054$ ). Zgony w grupie empagliflozyny stanowiły 4,2%, a w grupie placebo 8,3%. Incydenty w przebiegu HF stanowiły 10,6% w grupie empagliflozyny vs. 14,7% w grupie placebo. W ocenie drugorzędowych punktów końcowych zwracała uwagę zmiana w KCCQ-TSS: 4,5 punktu dla grupy empagliflozyny w porównaniu do placebo (95% CI: 0,3; 8,6;  $p = 0,035$ ) w 90. dniu po randomizacji. Ostra niewydolność nerek występowała w grupie empagliflozyny u 7,7% pacjentów, a w grupie placebo u 12,1%. Istotna statystycznie była także różnica masy ciała w ciągu 90 dni badania:  $-1,5$  kg dla grupy empagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (95% CI:  $-2,8$ ;  $-0,3$ ;  $p = 0,014$ ).

Wśród pacjentów z ostrą zdekompensowaną HF, zastosowanie empagliflozyny w porównaniu z placebo wiązało się z istotną korzyścią kliniczną po 90 dniach niezależnie od EF lub cukrzycy. Empagliflozyna w porównaniu z placebo była również związana z mniejszą liczbą zgonów, poprawą jakości życia i większym zmniejszeniem masy ciała. Nie obserwowano obaw dotyczących bezpieczeństwa empagliflozyny. Wyniki te mogą prowadzić do wcześniejszego i częstszego inicjowania leczenia empagliflozyną tuż po stabilizacji zaostrzenia HF, co może poprawić jakość życia większej ilości osób z HF [8].

## Czy można hamować PCSK9 lekiem doustnym?

Hipercholesterolemia jest często występującą chorobą, w której celem leczenia jest osiągnięcie danej wartości lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), w zależności od czynników ryzyka. Pomimo szeroko dostępnych leków ukierunkowanych na obniżenie cholesterolu, wciąż znaczna część pacjentów nie osiąga celu terapeutycznego. Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/kexyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) są silnymi lekami hipolipemizującymi, zmniejszającymi cholesterol LDL o co najmniej 50%, co umożliwia osiągnięcie celu terapeutycznego u wielu pacjentów. Alirokumab oraz ewolokumab — dwa obecnie dostępne inhibitory PCSK9 są niewystarczająco wykorzystywane między innymi ze względu na cenę oraz konieczność wykonywania wstrzyknięć co 2 tygodnie lub co miesiąc. Interesującą alternatywę mógłby stanowić podobnie działający lek doustny.

Badanie I fazy dotyczące takiego właśnie leku — MK-0616 — peptydowej cząsteczki stosowanej w połączeniu ze środkami poprawiającymi wchłanianie z przewodu pokarmowego przedstawiono na Kongresie AHA 2021.



Do badań nad nowym lekiem włączono 100 osób. Lek był dobrze tolerowany – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były łagodne i obejmowały: dyskomfort w jamie brzusznej, biegunkę, niestrawność, ból głowy i wysypkę plamkowo-grudkową. Potwierdzono skuteczność środka wzmacniającego wchłanianie z przewodu pokarmowego z prawie identycznymi wynikami dla labrazolu i kaprynianu sodu, a negatywny wpływ pokarmu zaobserwowano w przypadku posiłku spożytego w ciągu 30 minut przed przyjęciem dawki leku. Spośród badanych dawek zaobserwowano ponad 90-procentową redukcję wolnego PCSK9 w osoczu przez 24 godziny pomimo jedynie 2% biodostępności po podaniu doustnym. Podobnie w drugim badaniu nie stwierdzono zgonu ani poważnych zdarzeń niepożądanych. Poziom cholesterolu LDL obniżył się o około 65% po 14 dniach terapii u uczestników otrzymujących MK-0616.

Lek MK-0616 może stanowić ciekawe uzupełnienie istniejących terapii prewencyjnych, chociaż do pełnej oceny jego efektywności klinicznej prowadzi jeszcze daleka droga [9, 10].

## REVERSE-IT – odwrócenie działania tikagreloru jest możliwe

Terapia przeciwplatek jest podstawową metodą wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych. Zwłaszcza w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, dominującym paradygmatem jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej, czyli połączenia aspiryny z doustnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor jest bezpośrednio działającym doustnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> o odwracalnej kinetyce wiązania receptora. Głównym ograniczeniem tego leku jest zwiększone ryzyko krwawienia podczas terapii, które utrzymuje się przez kilka dni nawet po zakończeniu leczenia. Działanie przeciwplatekowe może znacznie hamować osiągnięcie hemostazy u pacjentów z samoistnym lub związanym z zabiegiem poważnym krwawieniem. Wytyczne zalecają zaprzestanie stosowania doustnych antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub> na 3–7 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

W badaniu REVERSE-IT (*Rapid and Sustained Reversal of Ticagrelor – Intervention Trial*) oceniano klinicznie nowy lek, który może poprawić bezpieczeństwo pacjentów leczonych tikagrelorem. PB2452, znany również jako bentracywab, jest fragmentem neutralizującego przeciwciała monoklonalnego, który wiąże tikagrelor i jego główny aktywny metabolit krążący z wysokim powinowactwem. U zdrowych ochotników bentracywab okazał się bezpieczny i skuteczny w odwracaniu działania przeciwplatekowego tikagreloru.

Do badania REVERSE-IT jest planowane jest włączenie około 200 pacjentów. Celem przedstawionej analizy było określenie wpływu BP2452 na hamowanie płytek krwi

i hemostazę u pacjentów wymagających odwrócenia działania tikagreloru oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa tej terapii u pacjentów wymagających pilnego zabiegu chirurgicznego lub innych procedur inwazyjnych związanych z poważnym krwawieniem – na Kongresie AHA zaprezentowano wstępne wyniki.

Z grupy 150 pacjentów, 142 chorych wymagało pilnej operacji lub procedury inwazyjnej (najczęściej pomostowania tętnic wieńcowych), a u 8 uczestników wystąpiło poważne krwawienie (najczęściej krwawienie wewnętrzzaskowe). Włączano pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 dni stosowali tikagrelor oraz kwalifikowali się do pilnego odwrócenia działania tego preparatu, co było oceniane przez lekarza prowadzącego. Bentracywab podawano w bolusie dożylnym 6 g przez 10 minut, po czym natychmiast stosowano 6 g substancji w dożylnym wlewie nasycającym trwającym 4 godziny, a następnie 6 g leku w dożylnym wlewie podtrzymującym przez 12 godzin.

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: osiągnięcie odwrócenia działania tikagreloru przy użyciu analizatora VerifyNow w celu określenia spadku reaktywności płytek krwi zależnej od reaktywności P2Y<sub>12</sub> (PRU, *P2Y<sub>12</sub> reaction unit*) w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia stosowania badanego leku oraz osiągnięcie skutecznej hemostazy w całej badanej populacji. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały minimalne procentowe zahamowanie wskaźnika reaktywności płytek krwi. Inne wcześniej określone punkty końcowe obejmowały rodzaj i czas przetoczenia produktów krwiopochodnych oraz odsetek pacjentów, którzy wznawiali leczenie tikagrelorem. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzenia zakrzepowe po odwróceniu działania tikagreloru oraz immunogenność.

Ostatecznej analizie odwracalności działania tikagreloru zostało poddanych 129 pacjentów, natomiast analizie hemostazy 122 pacjentów. Zaobserwowano znaczące zmniejszenie zahamowania płytek po zastosowaniu bentracywabu, co wskazuje na osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego ( $p < 0,001$ ). Efekt działania PB2452 zaobserwowano po 5–10 minutach od rozpoczęcia wlewu. Działanie bentracywabu utrzymywało się przez 72 godziny, po czym nieznacznie spadało ( $p < 0,001$ ). Analizując pierwszorzędowy punkt końcowy związany z hemostazą, zaobserwowano większy odsetek pacjentów osiągających hemostazę (98,4%), który był zdecydowanie wyższy niż spodziewany w podobnej populacji nieleczonej substancją odwracającą działanie tikagreloru. Raportowano 72 zdarzenia niepożądane u 45 ze 150 pacjentów. U 8 pacjentów (5,3%) stwierdzono powikłania zakrzepowe.

Wstępna analiza badania REVERSE-IT sugeruje, że bentracywab może być lekiem odwracającym działanie tikagreloru u pacjentów wymagających inwazyjnych procedur lub operacji oraz u chorych z poważnym

krwawieniem. Zamknięcie rekrutacji zaplanowane jest na koniec 2023 roku [11].

### Konflikt interesów

Brak konfliktu interesów.

### Finansowanie

Brak.

### Piśmiennictwo

1. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. AVATAR Trial Investigators. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial. *Circulation*. 2022; 145(9): 648–658, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639), indexed in Pubmed: [34779220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779220/).
2. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021; 143(5): e72–e227, doi: [10.1161/CIR.0000000000000923](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923), indexed in Pubmed: [33332150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332150/).
3. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, et al. CTSN Investigators. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2022; 386(4): 327–339, doi: [10.1056/NEJMoa2115961](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115961), indexed in Pubmed: [34767705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767705/).
4. Coffee and Real-time Atrial and Ventricular Ectopy (CRAVE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03671759> (2022-02-26).
5. Dixit S, Stein PK, Dewland TA, et al. Consumption of caffeinated products and cardiac ectopy. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(1): e002503, doi: [10.1161/JAHA.115.002503](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002503), indexed in Pubmed: [26813889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813889/).
6. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: emperor-preserved trial. *Circulation*. 2021; 144(16): 1284–1294, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824), indexed in Pubmed: [34459213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459213/).
7. Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Circulation*. 2022; 145(3): 184–193, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812), indexed in Pubmed: [34779658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779658/).
8. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(5): 826–834, doi: [10.1002/ehf.2137](https://doi.org/10.1002/ehf.2137), indexed in Pubmed: [33609072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609072/).
9. Lee MT, George J, Shahab H, et al. Highlights of cardiovascular disease studies presented at the 2021 American Heart Association scientific sessions. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24(1): 61–72, doi: [10.1007/s11883-022-00985-0](https://doi.org/10.1007/s11883-022-00985-0), indexed in Pubmed: [35080715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35080715/).
10. Kathman SJ, Wheeler JJ, Bhatt DL, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of PB2452, a monoclonal antibody fragment being developed as a ticagrelor reversal agent, in healthy volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022; 11(1): 68–81, doi: [10.1002/psp4.12734](https://doi.org/10.1002/psp4.12734), indexed in Pubmed: [34713987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34713987/).
11. Bentracimab (PB2452) in Ticagrelor-treated Patients With Uncontrolled Major or Life-Threatening Bleeding or Requiring Urgent Surgery or Invasive Procedure (REVERSE-IT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04286438> (2022-02-26).