

LÉČEBNÉ VYUŽITÍ NATRIURETICKÝCH PEPTIDŮ

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

Natriuretické peptidy, zejména typu B (BNP), se staly užitečným nástrojem pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku srdečního selhání. Jejich plazmatické koncentrace mají při srdečním selhání také nezávislou výpovědní hodnotu o prognóze nemocného. Jejich fyziologické účinky, zejména vazodilatační, natriuretický, diuretický a inhibice patologicky aktivovaných vazokonstrikčních neurohumorálních systémů, je teoreticky předurčují také k léčbě srdečního selhání. Rekombinanční lidský BNP nesiritid (Natrecor®, Scios, USA) podávaný v i.v. infuzi, byl zkoušen v několika klinických studiích u nemocných s akutním nebo akutně dekompenzovaným chronickým srdečním selháním. Vedl ke zlepšení subjektivních potíží nemocných, zejména dušnosti, i ke zlepšení hemodynamických ukazatelů (poklesu zaklíněného tlaku v plicnici). Na základě těchto výsledků byl v roce 2001 v USA registrován pro nemocniční infuzní léčbu nemocných s akutním nebo akutně dekompenzovaným srdečním selháním. V následných analýzách se však objevily pochybnosti o bezpečnosti nesiritidu. Vzniklo podezření, že zvyšuje riziko poškození nebo zhoršení renálních funkcí a může zvyšovat mortalitu. Evropská léková regulační agentura (EMA) proto zaujala opatrné vyčkávací stanovisko. V Evropě nesiritid zatím registrován nebyl a EMA hodlá vyčkat výsledků chystané velké mortalitní a morbiditní studie.

Klíčová slova: srdeční selhání, natriuretické peptidy, nesiritid.

THERAPEUTIC USE OF NATRIURETIC PEPTIDES

Natriuretic peptides, mainly type B (BNP) have become a useful tool for diagnosis and differential diagnosis of heart failure. Its plasmatic values have an independent predictive value for patient prognosis. Its physiologic effects, mainly vasodilatory, natriuretic, diuretic, and inhibition of pathologically activated vasoconstrictive neurohumoral systems theoretically determine them to the treatment of heart failure. Recombinant human BNP nesiritide (Natrecor, Scios, USA) applied in IV infusion was evaluated in several clinical studies in patients with acute or acutely decompensated chronic heart failure. It improved symptoms in patients, especially dyspnoea, and also hemodynamic parameters (a decrease of pulmonary wedge pressure). Based on these results it was registered in USA in 2001 for hospital infusion treatment of patients with acute and acutely decompensated heart failure. However, a concern about safety was raised in subsequent analysis. A suspicion about increased risk of renal damage and deterioration of renal function and also increased mortality occurred. European Drug Regulatory Agency (EMA) took a prudent waiting position. In Europe nesiritide has not yet been registered and EMA is awaiting results of a planned large mortality and morbidity study.

Key words: heart failure, natriuretic peptides, nesiritide.

Interní Med. 2006; 4: 179–181

Natriuretické peptidy, zejména typu B (BNP), se v posledních několika letech staly užitečnou pomůckou k diagnostice srdečního selhání a mají také prognostický význam. Fyziologické účinky však předurčují BNP také k možnému léčebnému využití. Jeho účinek vazodilatační, natriuretický, diuretický, antifibrotický a zlepšení lusitotropních vlastností myokardu z něho dělají teoreticky takřka ideální lék pro léčbu srdečního selhání. Další potenciálně prospěšnou vlastností BNP pro léčbu srdečního selhání je schopnost inhibovat nadměrně aktivované vazokonstrikční neurohumorální systémy, zejména systém reninový-angiotenzinový-aldosteronový (RAAS), sympoadrenální (SAS) a endotelin-1.

Srdeční selhání je komplexní klinický syndrom, který je spuštěn poškozením myokardu, buď akutním (např. IM), nebo chronickým (např. hypertenze), a dále udržován a zhoršován pokračující neurohumorální aktivací. Smyslem počáteční prospěšné aktivace RAAS a SAS je udržet dostatečný systémový krevní tlak a krevní průtok životně důležitými orgány vazokonstrikcí a retencí soli a vody. Konečný působek RAAS – angiotenzin II – je mohutnou vazokonstrikč-

ní látkou a stimuluje proliferaci. Zvyšuje reabsorpci sodíkových iontů v proximálních tubulech ledvin, ale také stimuluje produkci některých cytokinů, jako je „tumor necrosis factor-alfa“ a „transforming growth factor beta-1“, které představují růstové faktory pro kardiomyocyty. Stejně tak i konečný působek SAS – noradrenalin – způsobuje vazokonstrikci a má toxické účinky na myokard. Také dlouhodobá nadprodukce aldosteronu je škodlivá. Aldosteron zvyšuje reabsorpci sodíkových iontů v distálních sběrných kanálcích ledvin, působí přestavbu kolagenní matrix a zvyšuje účinek katecholaminů. Endotelin-1 je nejúčinnější známou vazokonstrikční látkou vůbec. Arteriální vazokonstrikcí zvyšuje dotížení myokardu, v ledvinách snižuje glomerulární filtraci a stimuluje hypertrofii kardiomyocytů. Je jednoznačně prokázáno, že mohutnost neurohumorální aktivace je přímo úměrná závažnosti vyvolávající dysfunkce levé komory a tíži srdečního selhání. Je také dobře známo, že angiotenzin II, noradrenalin, aldosteron i endotelin-1 mají přímé toxické účinky na myokard a kromě jiného stimulují fibrózu, vedou k remodelaci komory a působí arytmogenně. Natriuretické peptidy

představují svými vazodilatačními, natriuretickými a diuretickými účinky jakousi protiváhu většiny výše uvedených škodlivých účinků vazokonstrikčních neurohumorálních systémů.

Natriuretické peptidy se váží na specifické receptory lokalizované na povrchu buněk hladké svaloviny a endotelia. Tyto receptory se označují jako NPR-A, NPR-B a NPR-C. Funkcí NPR-C je odstraňování natriuretických peptidů. Všechny fyziologické účinky BNP jsou zprostředkovány receptory NPR-A a NPR-B, které jsou spřaženy s guanozinmonofosfátovým komplexem. Cyklický GMP je považován za sekundárního posla, který zprostředkovává všechny účinky BNP. V ledvinách BNP zvyšuje glomerulární filtraci a inhibuje reabsorpci sodíku, což má za následek natriurézu a diurézu. Inhibuje také sekreci reninu a přímo inhibuje sekreci aldosteronu z kůry nadledvin. Na periférii působí BNP relaxaci hladké svaloviny a vazodilataci. V srdci zlepšuje koronární průtok a má lusitotropní účinky na levou komoru. Všechny tyto příznivé účinky BNP jsou však při srdečním selhání převáženy patologickou aktivací vazokonstrikčních neurohumorálních systémů. Proto

vznikla představa, že původní rovnováha by mohla být obnovena exogenním podáním lidského rekombinačního BNP.

Intravenózní podání BNP vede k významnému poklesu zaklíněného tlaku v plicnici (plicního tlaku levé komory), plicní vaskulární rezistence, centrálního žilního tlaku, systémového tlaku a zvýšení srdečního výdeje způsobenému snížením dotížení levé komory (afterload) při vazodilataci. Mimořádně důležité přitom je, že díky inhibičnímu vlivu na sympatoadrenální systém zcela chybí reflexní tachykardie. Současné snížení dotížení i předtížení bez zvýšení srdeční frekvence významně snižuje myokardiální spotřebu kyslíku a napětí stěn levé komory, o kterém se předpokládá, že je hlavním stimulem patologické neurohumorální aktivity, k níž při srdečním selhání dochází. To vše činí z natriuretických peptidů teoreticky mnohem vhodnější léky k léčbě akutního nebo akutně dekompenzovaného srdečního selhání, než jsou léky, které v současnosti k tomuto účelu používáme. Natriuretické peptidy totiž nemají pozitivně inotropní účinek, nezvyšují srdeční frekvenci, a zejména nepůsobí arytmogenně.

Pro léčebné použití byl vyvinut a vyrábí se rekombinační lidský BNP s generickým názvem nesiritid (Natrecor® firmy Scios, Fremont, Ca, USA). S nesiritidem byly nejprve provedeny dvě klinické studie u nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním. První z nich (1) prokázala účinnost nesiritidu proti placebo. U celkem 127 nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním, kteří byli přivezeni na oddělení akutního příjmu, byl zaveden Swanův-Ganzův katetr a dvojitě zaslepeným randomizovaným způsobem podán v i.v. infuzi nesiritid nebo placebo. Podání nesiritidu snížilo významně zaklíněný tlak v plicnici (v průměru o 10 mm Hg) a u 67 % nemocných vedlo ke zlepšení globálně posuzovaného klinického stavu, zatímco po placebo došlo ke zlepšení jen u 14 % nemocných. Dušnost se po nesiritidu zlepšila u 57 %, po placebo u 12 % nemocných. V této studii byla také hodnocena neurohumorální odpověď na podání nesiritidu. Nesiritid významně snížil plazmatickou koncentraci aldosteronu a byl pozorován trend i ke snížení plazmatické koncentrace noradrenalinu. Ve druhé studii byly porovnány účinky nesiritidu proti dobutaminu u 507 nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním (5). Nemocní, kteří dostali nesiritid, byli na parenterální léčbě statisticky významně kratší dobu a byla u nich tendence k menšímu počtu opakovaných přijetí do nemocnice. Pozornost vzbudilo zejména to, že při 6měsíčním sledování měli nemocní léčení původně nesiritidem nižší mortalitu.

Klinickou studií, která definitivně potvrdila účinnost nesiritidu, byla studie VMAC (Vasodilation in the Management of Acute CHF) (2). Do této ran-

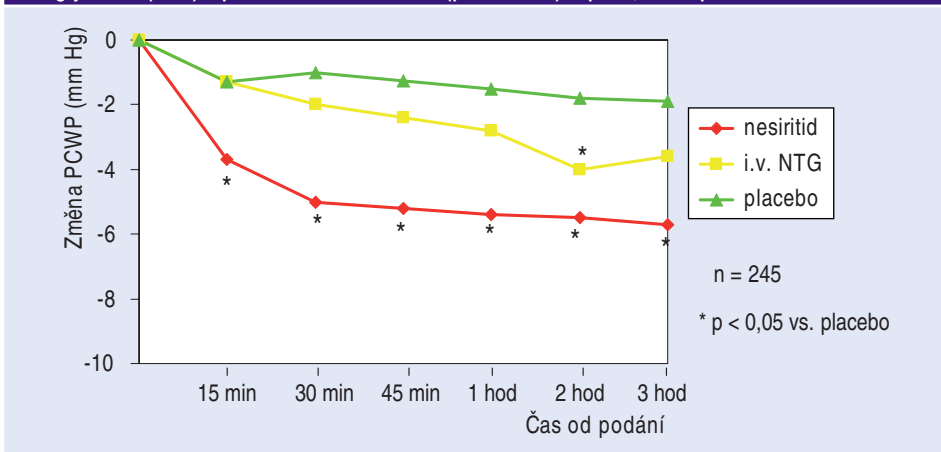
domizované dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 489 hospitalizovaných nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním. Tito nemocní na standardní léčbě, zahrnující diuretika a podle potřeby i inotropně působící léky, byli randomizováni k podání nesiritidu buď ve fixní dávce, nebo v dávce flexibilní, podání nitroglycerinu, jehož dávka byla titrována podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře, nebo podání placeba. Primárním sledovaným parametrem byla nemocnými subjektivně posuzovaná úleva od dušnosti za 3 hodiny od začátku podávání nesiritidu. Část nemocných (n = 246) měla provedenou pravostrannou srdeční katetrizaci. Podání nesiritidu vedlo ve srovnání s placebem ke statisticky významně větší symptomatice úlevě i snížení zaklíněného tlaku v plicnici (v průměru o 4 mm Hg), změny proti nitroglycerinu nebyly statisticky významné (obrázek 1). Výsledky studie VMAC však vzbudily také řadu otázek a pochybností o účinnosti a bezpečnosti nesiritidu (6, 7). Jenom 30 % nemocných dostávalo při zařazení do studie furosemid nebo jiná i.v. diuretika, přestože jejich použití je při akutně dekompenzovaném srdečním selhání standardním postupem. Dávkování nitroglycerinu nebylo příliš agresivní. Délka hospitalizace nemocných, kteří dostali nesiritid, byla delší než u nemocných, kteří dostali nitroglycerin (10,0 vs. 8,1 dnů; p = 0,008). U 27 % nemocných léčených nesiritidem došlo ke zvýšení sérového kreatininu o více než 44,2 μmol/l (0,5 mg %) ve srovnání s 21 % kontrolních nemocných (2, 3). Také metaanalýza vzbudila podezření, že podání nesiritidu je spojeno s vyšším výskytem abnormálních renálních funkcí (3). Nesiritid ve studii VMAC nezvyšil diurézu a následné studie ukázaly, že u nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním nemá natriuretický a diuretický účinek. Studie VMAC také neprokázala superioritu nesiritidu nad nitroglycerinem při hodnocení mortality a nutnosti rehospitalizací za 30 dnů, právě naopak. Mortalita za 30 dnů byla po nesiritidu 8,6 %

ve srovnání s 5,5 % u kontrol (relativní riziko = 1,56; 95% meze spolehlivosti 0,75–3,20) (4).

Přesto však na základě výsledků studie VMAC zaregistrovala v srpnu 2001 americká FDA (Food and Drug Administration) nesiritid pro intravenózní léčbu akutního nebo akutně dekompenzovaného srdečního selhání. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), evropská obdoba americké FDA, zaujala mnohem opatrnější postoj. Nesiritid zatím nezaregistrovala a očekává výsledky velké mortalitní studie, která má zahrnout celkem 1900 nemocných. Přestože se tato studie připravuje již takřka dva roky (mají se jí zúčastnit i centra v ČR), stále ještě nebyla zahájena. V dohledné době proto nebudeme mít v ČR stejně jako v ostatních evropských zemích nesiritid k dispozici.

Největší odborné a etické rozpaky však způsobilo bouřlivé rozšíření seriového ambulantního podávání nesiritidu v USA nemocným s pokročilým srdečním selháním jako tzv. "vyladovací léčba" (7). Tento koncept je založen pouze na jedné malé nezaseplené pilotní studii, do které bylo zařazeno 210 nemocných a která měla otestovat pouze bezpečnost ambulantního podávání infuzí nesiritidu nemocným s pokročilým srdečním selháním (8). Nemocní s pokročilým srdečním selháním, kteří měli v anamnéze nedávnou hospitalizaci, byli ve studii FUSION I (Follow-Up Serial Infusion of Nesiritide for HF in an Outpatient Setting) randomizováni do jedné ze tří větví: obvyklá péče, týdenní infuze nesiritidu v dávce 0,005 μg/kg/min + obvyklá péče a týdenní infuze nesiritidu v dávce 0,01 μg/kg/min + obvyklá péče. Ambulantní podávání nesiritidu bylo překvapivě dobře tolerováno. Méně než 1 % z více než 1600 ambulantních infuzí podaných v průběhu studie muselo být zastaveno pro nežádoucí účinky. V malé podskupině nemocných považovaných za vysoce rizikové na základě přítomnosti 4 a více známých rizikových faktorů byl pozorován náznak klinické účinnosti ambulantně podávaného nesiritidu se snížením morta-

Obrázek 1. Změna hodnoty zaklíněného tlaku v a. pulmonalis (PCWP) 3 hodiny po i.v. podání nesiritidu, nitroglycerinu (NTG) a placebo ve studii VMAC (podle cit. 2). * p < 0,05 vs. placebo



lity a nutnosti rehospitalizací. V současnosti probíhá větší dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie FUSION II s 900 nemocnými. Nicméně ambulantní podávání jako tzv. „vyladovací léčba“ není registrovanou indikací nesiritidu. Přesto byl takto nesiritid podáván v USA v roce 2004 více než 600 000 nemocných. Cena jedné dávky nesiritidu je 500 USD ve srovnání s méně než 10 USD za jednu dávku i.v. nitroglycerinu nebo nitroprusidu sodného (4). Výrobce nesiritidu firma Scios pochopitelně tento trend podporuje agresivní marketingovou kampaní, ve které nabádá lékaře, aby zřizovali vlastní ambulantní infuzní centra. V nich mohou ambulantní léčbu nesiritidem účtovat systému státního pojištění seniorů v USA Medicare podobně, jako účtují ambulantní chemoterapii. Firma Scios dokonce zřídila bezplatnou telefonní linku, na které lékařům radí, jak správně účtovat ambulantní léčbu nesiritidem zdravotním pojišťovnám, a současně ke stejnému účelu vydala pro lékaře příručku. Celkové prodeje nesiritidu v USA v roce 2005 jsou odhadovány na 700 milionů USD, což odpovídá více než 1,4 milionům podaných infuzí (7).

Rekombinační lidský BNP nesiritid je nepochybně nadějným inovativním lékem pro nemocné s akutním nebo akutně dekompenzovaným srdečním se-

lhaním. Byl v USA zaregistrován pro i.v. nemocniční podání na základě výsledků jediné nevelké klinické studie, ve které navíc nebyla hodnocena morbidita nebo mortalita, ale náhradní cíle (dušnost a tlak v zaklínění plicnice) pouhé 3 hodiny po podání léku. V kardiologické medicíně jsme se v minulosti opakovaně poučili, že léčba zaměřená na náhradní cíle, např. potlačení komorových extrasystol antiarytmiky u nemocných po prodělaném IM nebo zlepšení ejekční frakce inotropně působícími léky u nemocných s pokročilým srdečním selháním, může být při chronickém podávání spojena s vyšší mortalitou. Zcela bezprecedentní v moderní kardiologii je pak masové sériové podávání nesiritidu v USA ambu-

lantně pro tzv. „vyladovací léčbu“ nemocných s pokročilým srdečním selháním, pro jejíž účinnost neexistují přesvědčivé důkazy. Jsem přesvědčen, že opatrný postoj evropské lékové regulační agentury EMEA, která vyčkává s registrací nesiritidu v zemích Evropské unie až do doby, kdy budou k dispozici výsledky velké mortalitní/morbiditní studie a zodpovězeny všechny pochybnosti o bezpečnosti tohoto léku, je moudřejší a odborně i eticky správnější než postoj americké FDA.

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: jhradec@vfn.cz

Literatura

1. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246–253.
2. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–1540.
3. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487–1491.
4. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure. *JAMA* 2005; 293: 1900–1905.
5. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798–803.
6. Teerlink JR, Massie BM. Nesiritide and worsening of renal function: the emperor's new clothes? *Circulation* 2005; 111: 1459–1461.
7. Topol EJ. Nesiritide – not verified. *N Engl J Med* 2005; 353: 113–116.
8. Yancy CW, Saltzberg M, Berkowitz RL, et al. Management of patients with congestive heart failure after hospitalization: the Follow Up Serial Infusion of Nesiritide Trial (FUSION). *J Card Fail* 2003; 5 (Suppl.): S11.