

Mají natriuretické peptidy novou šanci v léčbě srdečního selhání?

Lenka Špinarová¹, Jindřich Špinar², Jiří Vítovec¹

¹ I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

² Interní kardiolgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednostka prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn

Vliv natriuretických peptidů na kardiovaskulární a renální systém představuje potenciální možnosti využít tyto působky v léčbě hypertenze a srdečního selhání, i když současné výsledky klinických studií nejsou povzbudivé. Synthetický B-natriuretický peptid sice prokázal krátkodobé hemodynamické zlepšení pacientů, nicméně z pohledu renálních funkcí a dlouhodobé prognózy pacientů byl účinek sporný. Naopak novou nadějí je ularitid a duální inhibitor neprilyzinu a ARB: LCZ 696, u nějž probíhají klinické studie a předchozí data z pilotních studií se jeví slibná.

Klíčová slova: inhibitory vazopeptidáz – natriuretické peptidy – srdeční selhání

Do natriuretic peptides have a new chance in treatment of heart failure?

Summary

The effect of natriuretic peptides on cardiovascular and renal system offers a potential benefit in therapy of hypertension and heart failure; however the current results of clinical trials are not encouraging. Synthetic B natriuretic peptide has demonstrated short-term hemodynamic improvement in patients, but in terms of renal function and long-term prognosis the effect was questionable. Nevertheless, new hope is ularitid a dual inhibitor of neprilysin and ARB: LCZ 696, the ongoing clinical studies and previous data from pilot studies appear promising.

Key words: heart failure – natriuretic peptides – vasoepitidase inhibitors

Úvod

Léky, které používají účinky natriuretických peptidů lze rozdělit na:

- natriuretické peptidy – ANP, BNP – nesiritid, CNP, DNP, ularitid, cenderitid
- zábrana degradace natriuretických peptidů – inhibitory neutrálních endopeptidáz (neprilyzin)

Natriuretické peptidy

Historie natriuretických peptidů sahá do roku 1981, kdy byl popsán extrakt ze srdečních síní, který způsobuje natriuréz a vazodilataci. V roce 1984 byla popsána chemická struktura síňového natriuretického peptidu ANP, v roce 1988 byl izolovaný z mozku prasete brain natriuretic peptid – BNP a v roce 1990 C-natriuretic peptid.

Atriální natriuretický peptid (ANP)

Při zvýšení tlaku v pravé síni při hypervolemii je secerován ze srdečních síní natriuretický peptid. ANP je C-reziduální peptid, který je odvozený ze 126 aminokyselinového prekurzoru pro-ANP, který je skladován v sekrečních granulích. Jako N-terminální fragment ANP (N-ANP) se označuje zbytek proANP po odštěpení

vlastního ANP. N-ANP je odstraňován mnohem pomaleji a tak cirkuluje v oběhu ve vyšší koncentraci než vlastní ANP.

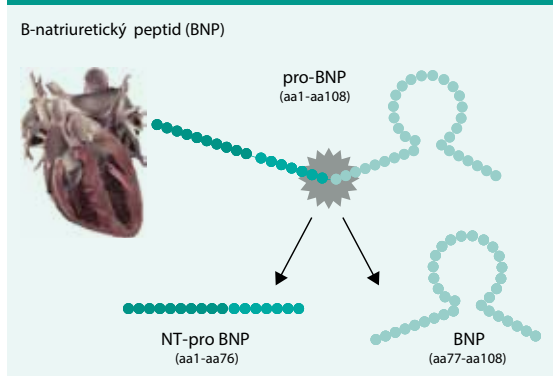
Mozkový natriuretický peptid (BNP)

Byl objeven v mozku prasete – odtud jeho jméno – ale u člověka je téměř výhradně vylučovaný ze srdce, především z komor. BNP vzniká z prepro-BNP, přes proBNP, který je závěrečně rozštěpen na vlastní BNP a N-terminál proBNP (NT-proBNP), **obr 1**. Má podobné účinky jako ANP, proto tyto dva peptidy fungují jako duální kardiální natriuretický peptidový systém. Oba peptidy potlačují uvolňování endotelinu, inhibují sympatoadrenální systém, stimulují vagová vlákna, inhibují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, způsobují natriuréz a vazodilataci a snižují proliferaci svalových buněk.

Natriuretické peptidy jsou odbourávány štěpením neutrálními endopeptidázami nebo vazbou na clearanový receptor. Několik menších studií s podáváním nesiritidu prokázalo jeho příznivé účinky na hemodynamiku: NATRECOR či NESIRITIDE [1,2]. Větší studie VMAC (Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) srovnávala u 489 nemocných s de-

kompensovaným srdečním selháním nesiritid, nitroglycerin nebo placebo. Při podání nesiritidu došlo k výraznějšímu poklesu středního tlaku v zaklínění ve srovnání s nitroglycerinem ve 3. a 24. hod. Zmírnění dušnosti bylo obdobné po nesiritidu i nitroglycerinu,

Obr 1. B-natriuretický peptid



Tab. 1. Zhoršení ledvinných funkcí ve studiích s nesiritidem

studie	Kontroly n/N (%)	Nesiritid n/N (%)
311	4/29 (14)	15/74 (20)
325	2/42 (5)	15/85 (18)
326	9/102 (9)	36/203 (18)
VMAC	45/216 (21)	74/273 (27)
PRECEDENT	9/83 (11)	29/162 (18)
celkem	69/472 (15)	169/797 (21)

n – počet pacientů se zhoršením ledvinných funkcí

N – celkový počet pacientů

% – procentuální vyjádření pacientů se zhoršením ledvinných funkcí

Tab. 2. 30denní mortalita a rehospitalizace ve studii ASCEND-HF

	placebo n (%)	nesiritid n (%)	P
30denní mortalita a rehospitalizace	345 (10,1)	321 (9,4)	0,313
30denní mortalita	141 (4,0)	126 (3,6)	
30denní rehospitalizace	208 (6,1)	204 (6,0)	

Tab. 3. Zhoršení renálních funkcí a hypotenze ve studii ASCEND-HF

	placebo n (%)	nesiritid n (%)	p
zhoršení renálních funkcí o > 25 %	968 (29,5)	1032 (31,4)	0,109
zhoršení renálních funkcí o > 25 % u nemocných s GFR < 60 ml/min/1,73 m ²	449 (26,2)	484 (28,2)	0,164
hypotenze	538 (15,3)	930 (26,6)	< 0,0001
symptomatická hypotenze	141 (4,0)	250 (7,1)	< 0,0001

ale nebylo pozorováno po placebo. Vzhledem k tomu, že ve studii VMAC byla užita nižší dávka nesiritidu, byla symptomatická hypotenze pouze v 5 % obdobně jako po nitroglycerinu (tab. 1) [3].

Syntetický BNP – **nesiritid** – byl na základě těchto výsledků povolen k užívání v USA a v minulých letech byl i často předepisován nemocným (statisíce preskripce/rok). V roce 2013 však jeho preskripce klesla na minimum. Nesiritid nemá schválení ve většině evropských zemí, ani v České republice.

Při provedení metaanalýzy studií sledujících podávání nesiritidu u pacientů s dekompenzací srdečního selhání bylo dokonce zjištěno zhoršení renálních funkcí ve skupině léčených nesiritidem, ať již v porovnání s placebem či léčbou pozitivně inotropními látkami (tab. 1) [4].

Studie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) zařadila 7 007 nemocných s akutním srdečním selháním, kteří museli být randomizováni do 24 hod od vzniku příznaků a ke standardní léčbě byl přidán nesiritid nebo placebo na dobu 24–168 hod (studii neschválil SÚKL, proto v ČR neprobíhala). Primárním cílem bylo posouzení dušnosti na 7stupňové škále za 6 a 24 hod a 30denní mortalita a rehospitalizace pro srdeční selhání [5].

Z pohledu primárního cíle – změny dušnosti – bylo dosaženo pozitivního výsledku. Nebyl potvrzen negativní vliv nesiritidu na renální funkce. Na druhé straně výskyt hypotenze, a to jak symptomatické, tak asymptomatické, byl po nesiritidu téměř dvojnásobný.

Druhý primární cíl – 30denní rehospitalizace a mortalita – ukazuje tab. 2. 30denní mortalita a rehospitalizace ukazují trend ve prospěch nesiritidu, který však nedosáhl statistické významnosti. Z tab. 2 je patrné, že nesiritid mortalitu ani morbiditu neovlivnil.

Velká pozornost byla věnována bezpečnosti podávání nesiritidu, především výskytu zhoršení renálních funkcí a hypotenze (tab. 3). Z tab. 3 je patrné, že nebyl potvrzen negativní vliv nesiritidu na renální funkce a že z tohoto pohledu byl nesiritid bezpečný a to dokonce i u nemocných s úvodně sníženou glomerulární filtrací. Na druhé straně výskyt hypotenze, a to jak symptomatické, tak asymptomatické, byl po nesiritidu téměř dvojnásobný.

Z dalších vedlejších závažných příhod je třeba zmínit dvojnásobný výskyt reinfarktu při léčbě nesiritidem (14 vs 6), který ale nedosáhl statistické významnosti.

Steering committee pak navrhla tyto závěry:

- nesiritid nesnižuje 30denní rehospitalizace
- nesiritid nesnižuje 30denní mortalitu

- nesiritid zlepšuje dušnost po 6 a 24 hod
- nesiritid nezhoršuje renální funkce do 30 dní [5]

Zcela recentní studie ROSE-AHF měla za cíl prokázat hypotézu, že nízké dávky nesiritidu přidané k diuretikům u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání a sníženými renálními funkcemi mohou působit pozitivně. Bohužel, ani tato studie neprokázala, že by podání nesiritidu zlepšilo dekonkesci – hodnotou jak objemem moči za 72 hod, tak ledvinné funkce – hodnocené poklesem cystatinu [6].

Central nervous system natriuretický peptid (CNP)

Současná doba je ve znamení objevování dalších natriuretických peptidů, které jsou označovány CNP, DNP atd, a je zkoumán nejen jejich prediktivní význam, ale i jejich možné terapeutické využití.

CNP byl původně izolován z mozku v roce 1990, má však mnohem větší distribuci a částečně se sám a jeho receptory nacházejí v periferních krevních cévách.

Kombinací CNP a DNP je syntetický peptid cenderit, který nyní rovněž probíhá začátkem klinických studií u akutního srdečního selhání.

Ularitid

Je to syntetická forma urodilatinu, hormonu, který je produkován v buňkách distálního ledvinového tubulu. Patří mezi natriuretické peptidy. Reguluje vaskulární a renální homeostázu, zvyšuje vazodilataci a exkreci sodíku, chloridu a snižuje neurohumorální vazokonstrikční aktivaci.

Data z metaanalýz používání nesiritidu poukázala na zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí. Proto je snaha najít látku, která by zlepšila hemodynamické parametry a zachovala ledvinné funkce.

Ve studii SIRIUS I, která podávala ularitid u akutní dekompenzace srdečního selhání, došlo po podání 24hodinové infuze ke snížení tlaku v zaklínění.

Studie SIRIUS II sledovala hemodynamické a klinické efekty ularitidu podaného pacientům s dekompenzací srdečního selhání. Po 6 hodinách podávání došlo ve všech skupinách aktivní léčby ke statisticky významnému poklesu tlaku v zaklínění a zlepšení dušnosti oproti placebo.

Ularitid v dávce 15 a 30 ng/kg/min snížil systémovou vaskulární rezistenci a zvýšil srdeční index.

Nežádoucí účinky (tab. 4) byly mírné nebo střední: nejčastěji šlo o pokles krevního tlaku (5,4 %), pocení (4,2 %) a slabost (3,0 %). Pacienti léčení ularitidem měli méně závažných komplikací (SAE) a úmrtí než pacienti na placebo.

Ve skupině pacientů užívajících ularitid v dávce 15 ng/kg/min a 30 ng/kg/min byla kratší doba hospitalizace (122 a 158 hod) ve srovnání s 201 a 192 hod u placebo a dávky 7,5 ng/kg/min. Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti [7].

Na potvrzení účinku ularitidu na mortalitu je však třeba další randomizované studie, která nyní probíhá. Studie TRUE-AHF sleduje účinek 48hodinové kontinuální infuze ularitidu (15 ng/kg/min) vs placebo na klinický stav pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním. Vstupní kritéria jsou: pacienti přijati k neplánované hospitalizaci pro akutní dekompenzací srdečního selhání, které je definované jako klidová dušnost, která se zhoršovala v průběhu minulých týdnů, RTG známky srdečního selhání, brain natriuretic peptide (BNP) > 500 pg/ml nebo N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) > 2 000 pg/ml. V době randomizace je požadovaný systolický krevní tlak ≥ 116 mm Hg a ≤ 180 mm Hg. Klidová dušnost musí přetrvávat navzdory terapii srdečního selhání, která musí obsahovat intravenózní dávku furosemidu ≥ 40 mg.

Primární cíle (společné):

- zlepšení klinického stavu sestávající z těchto složek: hodnocení klinického stavu pacientem na 7stupňové škále, perzistující zhoršení srdečního selhání vyžadující intervenci (zahájení nebo intenzifikace intravenózní terapie, mechanická ventilační nebo oběhová podpora, chirurgická intervence, ultrafiltrace, hemofiltrace nebo dialýza); hodnocení klinického složeného cíle bude probíhat v 6., 24. a 48. hodině po začátku infuze
- celková mortalita, která bude sledována po celou dobu trvání sledování, je 90 dnů

Sekundární cíle:

- změna N-terminal pro-brain natriuretického peptidu (NT-pro BNP) 48 hod od počátku léčby ve srovnání se začátkem studie
- celková mortalita a kardiovaskulární rehospitalizace za 90 dnů
- kardiovaskulární rehospitalizace za 90 dnů [8]

Tab. 4. Nežádoucí účinky a úmrtí ve studii SIRIUS II

	placebo (n = 53)	ularitid 7,5 ng/kg/min (n = 60)	ularitid 15 ng/kg/min (n = 53)	ularitid 30 ng/kg/min (n = 55)
jakákoliv SAE n (%)				
den 1–3	2 (3,8)	1 (1,7)	2 (3,8)	1 (1,8)
den 4–30	7 (13,2)	4 (6,7)	3 (5,7)	5 (9,1)
úmrtí n (%)				
den 1–3	2 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
den 4–30	5 (9,4)	2 (3,3)	2 (3,8)	0 (0)

Na začátku července roku 2014 měla studie randomizováno 1 400 nemocných z plánovaných 2 116, tedy nadpoloviční většinu, a ukončení náboru se očekává ještě v letošním roce.

Zábrana degradace natriuretických peptidů

První duální inhibitor endopeptidáz **omapatrilat** v sobě zahrnoval inhibici angiotenzin-konvertujícího enzymu a současně neutrálních endopeptidáz – NEP (neprilyzin). Bránil tedy přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a současně i rozpadu natriuretických peptidů. Experimentální farmakologické pokusy a pilotní studie vedly k optimistickým předpokladům, že omapatrilat bude účinnější než ACE inhibitory samotné v léčbě hypertenze a srdečního selhání.

První velká dvojité slepá, randomizovaná studie srovnávající omapatrilat a enalapril u nemocných s hypertenzí – OCTAVE sice prokázala účinnější hypotenzní vliv omapatrilatu, ale s vyšším výskytem angioedému [9].

Další multicentrická srovnávací studie u srdečního selhání OVERTURE neprokázala rozdíl ve výskytu primárního cíle (úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání) mezi omapatrilatem a enalapilem. Zde byl výskyt angioedému sice nižší než ve studii OCTAVE, ale přesto omapatrilat nebyl FDA doporučen pro léčbu hypertenze a srdečního selhání, právě pro vyšší výskyt angioedému [10].

Novou možností duálního inhibitoru neutrálních endopeptidáz (NEP) a současně receptoru 1 pro angiotenzin II je látka **LCZ 696** (angiotensin receptor neprilysin inhibitor – ARNI). Její výhodou je eliminace zvýšených hladin bradykininu přímým působením na receptor pro angiotenzin.

Po perorálním podání se LCZ 696 rychle metabolizuje na AHU 377, což je specifický NEP inhibitor a valsartan. Podání LCZ 696 je spojeno s na dávce závislým

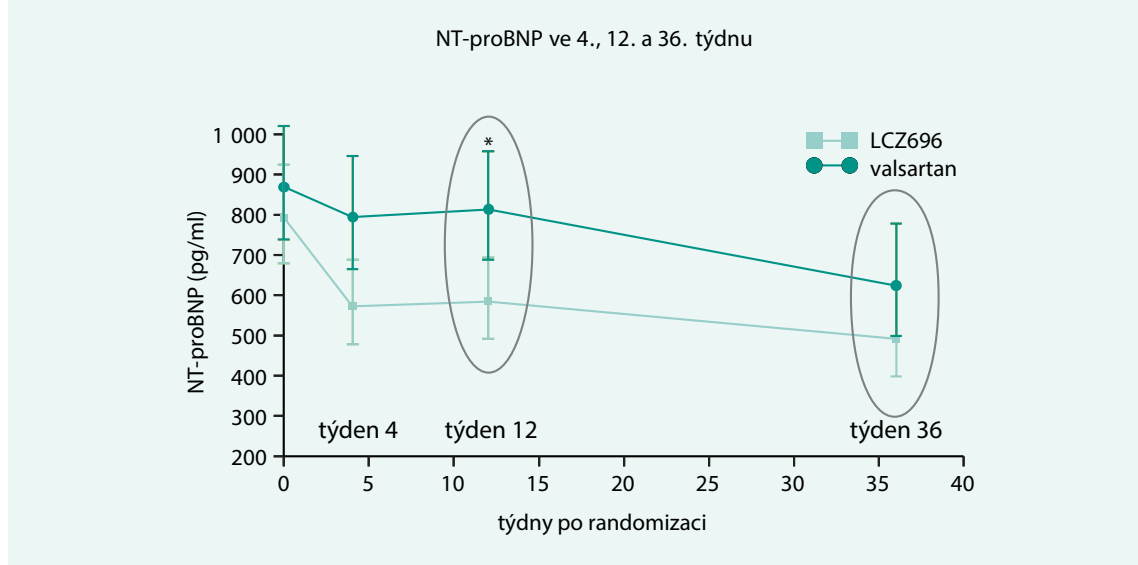
zvýšením plazmatického cGMP, reninové aktivity a angiotenzinu II, což je v souladu s duálním účinkem. Dávka 200–400 mg LCZ 696 dosáhne přibližně 90% maximální NEP inhibice [11].

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v Mnichově v roce 2013 byla prezentována a současně publikována v časopise Lancet studie PARAMOUNT u nemocných se srdečním selháním NYHA II-IV a zachovalou ejekční frakcí nad 45 % (HF NEF – heart failure with normal ejection fraction). Jednalo se o studii fáze 2, která byla randomizovaná, dvojité zaslepená a multicentrická, v níž musela být koncentrace NT-proBNP > 400 pg/ml. Nemocní byli randomizováni buď do větve s LCZ696 s titrací do 2krát 200 mg nebo do větve s valsartanem 2krát 160 mg. Léčba trvala 36 týdnů. Primárním cílem byly změny koncentrace NT-proBNP po 12 týdnech léčby. Celkem bylo zařazeno 301 nemocných a studii dokončilo 266 nemocných (134 na LCZ 696 a 132 na valsartanu). NT-proBNP poklesl významně ve skupině LCZ z 783 pg/ml na 605 pg/ml ($p < 0,005$) a po valsartanu z 862 pg/ml na 835 pg/ml (ns), **obr. 2**.

Po LCZ 696 došlo také po 36 týdnech ke zmenšení objemu levé síně o 4,6 ml ($p < 0,003$). Látka byla velmi dobře tolerovaná a opět nebyl hlášen jediný výskyt angioedému [12].

Zda-li bude tento příznivý účinek prokázán i v další klinické studii PARADIGM-HF, která sleduje nemocné s chronickým srdečním selháním NYHA II-IV, se zvýšenou hladinou natriuretických peptidů a EF pod 40 %, se dozvíme již tento rok. Studie srovnává látku LCZ696 v dávce 200 mg 2krát denně oproti enalaprilu v dávce 2krát 10 mg v oddálení prvního výskytu srdečního selhání či kardiovaskulární mortality. Bylo zahrnuto celkem 8 436 pacientů v poměru 1 : 1 do každé léčebné větve a studie je nyní ve stavu zpracování výsledků [13].

Obr. 2. Studie PAPAMOUNT, výsledky NT-proBNP



Závěr

Nesiritid v léčbě akutního srdečního selhání spíše neprokázal pozitivní účinky a jeho další zkoušení se nejeví perspektivní.

Naopak novou nadějí je ularitid a duální inhibitor neprilyzinu a ARB: LCZ 696, u nichž probíhají klinické studie a předchozí data z pilotních studií se jeví slibná.

V oblasti experimentu jsou zatím chimerické natriuretické peptidy, jako je cenderitid.

Literatura

1. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in heart failure. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. NATRECOR Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 34(1): 155–162.
2. Colluci WS, Elkayem U, Horton DP et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. NESIRITIDE Study Group. N Engl J Med 2000; 343(4): 246–253. Errata in N Engl J Med 2000 Nov 16; 343(20): 1504 et N Engl J Med 2000; 343(12): 896.
3. The VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. JAMA 2002; 287(12): 1531–1540. Erratum in JAMA 2002; 288(5): 577.
4. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. Circulation 2005; 111(12): 1487–1491. Erratum in Circulation 2005; 111(17): 2274.
5. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011; 365(1): 32–43. Erratum in N Engl J Med. 2011; 365(8): 773.
6. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM et al. Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure With Renal Dysfunction. The ROSE Acute Heart Failure Randomized Trial. JAMA 2013; 310(23): 2533–2543.
7. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. Eur Heart J 2006; 27(23): 2823–2832.
8. Clinicaltrials.gov. Dostupné z WWW: <<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01035255>>.
9. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004; 17(2): 103–111.
10. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002; 106(8): 920–926.
11. Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual acting angiotensin receptor – neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol 2010; 50(4): 401–414.
12. Salomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9851): 1387–1395.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail 2013; 15(9): 1062–1073.

Článek je věnovaný životnímu jubileu prof. MUDr. Michaela Aschermann, DrSc., významného kardiologa, našeho dlouholetého spolupracovníka ve výboru České kardiologické společnosti a kamaráda. Milý Michale, všechno nejlepší, hodně zdraví a hodně elánu do dalších plánů a cílů!

Tvoji Brňáci

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

✉ lenka.spinarova@fnusa.cz

I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 17. 7. 2014

Přijato po recenzi 15. 8. 2014