

Zastosowanie nezyrytydu w leczeniu ostrej zdekompensowanej niewydolności serca



dr n. med. Robert Zymliński
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca,
Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. The New England Journal of Medicine 2011;365:32-43.

Nezyrytyd, rekombinowany ludzki peptyd natriuretyczny typu B (rhBNP), jest stosowany w leczeniu ostrej niewydolności

serca w celu zmniejszenia duszności. Omawiane badanie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial) miało zweryfikować skuteczność i bezpieczeństwo (w tym wpływ na funkcję nerek) terapii tym lekiem.

Metoda: Było to kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Analiza obejmowała 7141 pacjentów z objawami ostrej niewydolności serca, u których przez 24-168 h stosowano standardową terapię w skojarzeniu z nezyrytydem albo z placebo. Głównymi punktami końcowymi badania były: zmiany nasilenia duszności oceniane samodzielnie przez pacjenta (w 6. oraz 24. godzinie od rozpoczęcia leczenia, ocena wg 7-stopniowej skali Likerta) oraz łącznie konieczność ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 30 dni. Oceniano również wpływ nezyrytydu na funkcję nerek (wcześniejsze doniesienia przemawiały za możliwym pogorszeniem filtracji kłębuszkowej w trakcie terapii tym lekiem).

Wyniki: W grupie pacjentów przyjmujących nezyrytyd obserwowano tendencję do znaczącego zmniejszenia duszności w zaplanowanych interwałach czasowych w porównaniu z grupą kontrolną: w 6. godzinie odpowiednio: o 44,5% v. 42,1%; $p=0,03$, w 24. godzinie: o 68,2% v. 66,1%, $p=0,007$. Różnice nie osiągnęły jednak zakładanego poziomu istotności ($p \leq 0,005$ dla obu grup oraz $p \leq 0,0025$ dla każdej z nich).

Częstość ponownej hospitalizacji lub zgonu w okresie 30 dni (niezależnie od przyczyny) w obu grupach nie różniły się istotnie i wynosiły: 9,4% (nezyrytyd) i 10,1% (placebo) (95% CI; -2,1-0,7; $p=0,31$). Nie odnotowano istotnej różnicy w liczbie zgonów: 3,6% (nezyrytyd) v. 4,0% (placebo) (95% CI; -1,3-0,5). Nie stwierdzono także istotnej różnicy w pogorszeniu funkcji nerek w obu grupach (definiowanej jako spadek eGFR o $>25\%$ w stosunku do filtracji wyjściowej): 31,4% v. 29,5% (OR 1,09; 95% CI; 0,98-1,21; $p=0,11$). Istotnie wyższy był odsetek hipotonii (objawowych i bezobjawowych) w grupie chorych leczonych nezyrytydem w stosunku do grupy kontrolnej (26,6% v. 15,3%; $p < 0,001$).

Wnioski: Stosowanie nezyrytydu w uzupełnieniu standardowej terapii ostrej niewydolności serca nie wpływa na śmiertelność oraz częstość ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Lek ten ma niewielką przewagę nad placebo w zmniejszeniu duszności. Nie prowadzi on do pogorszenia funkcji nerek, jednak podczas terapii obserwuje się większy odsetek hipotonii. Uzyskane dane zdaniem autorów nie mogą być przesłanką do rutynowego stosowania tego leku w terapii ostrej niewydolności serca.

Komentarz:

Leczenie ostrej niewydolności serca jest ciągle ogromnym wyzwaniem. Dane epidemiologiczne nie pozostawiają żadnych złudzeń co do rozmiaru tego problemu. W populacji pacjentów z ostrą niewydolnością serca śmiertelność wewnątrzszpitalna utrzymuje się od około 10 lat na poziomie 5-15%. Niepokojąco

wysokie 10-15% ryzyko zgonu w okresie szpitalnym (6-12 miesięcy) oraz około 30% odsetek ponownych hospitalizacji w tym czasie nakazują poszukiwanie nowych metod diagnostyki i leczenia.^{1,2} Autorzy prezentowanej na łamach „New England Journal of Medicine” analizy badania ASCEND-HF weryfikują dotychczasową wiedzę na temat nezytrytydu (w Polsce lek jest niedostępny), który od kilku lat znajduje się w rekomendacjach dotyczących leczenia ostrej niewydolności serca European Society of Cardiology i American Heart Association.³

Nezytrytyd powoduje rozkurcz naczyń na drodze zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Jest to bardzo cenna właściwość leku, gdyż u pacjentów z niewydolnością serca dominującą nieprawidłowością jest podwyższony systemowy opór naczyniowy, będący wynikiem obkurczenia naczyń. Dodatkowo nezytrytyd modyfikuje funkcję śródbłonna, zmniejszając stężenie endoteliny. W trakcie terapii tym lekiem obserwowano korzystny łagodny efekt diuretyczny oraz natriuretyczny. Co ważne, jak pokazywały pierwsze doświadczenia, nie wiązało się to ze wzrostem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, nie rejestrowano także proarytmii. Inne obserwacje pokazywały, że nezytrytyd poprawia filtrację kłębuszkową oraz korzystnie modyfikuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), zmniejszając stężenie aldosteronu.⁴ Doniesienia z dwóch metaanaliz pokazują jednak, że profil tego leku nie jest tak korzystny, jak się wcześniej wydawało.^{5,6} Bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia były zaskakujące dane o pogorszeniu funkcji nerek oraz większej śmiertelności wczesnej u pacjentów leczonych nezytrytydem. Powikłania te pojawiały się mimo uzyskania korzystnych efektów hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, rozkurcz naczyń krwionośnych) oraz poprawy klinicznej (zmniejszenie duszności) u pacjentów przyjmujących nezytrytyd w stosunku do grupy otrzymującej nitroglicerynę lub placebo.

Imponujące w swej skali badanie ASCEND-HF (włączono 7141 pacjentów) miało pomóc w weryfikacji tych niepokojących danych. Nie można mieć wątpliwości, że dotychczasowa wiedza na temat omawianego leku w znacznym stopniu ograniczała jego zastosowanie. Poza analizą skuteczności jednym z celów badania była ocena wpływu leku na funkcję filtracyjną nerek.^{6,7}

Niestety wyniki obserwacji rozczarowują. Częstość zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie różniła się istotnie między badanymi grupami (nezytrytyd v. placebo). Co ważne, w grupie chorych otrzymujących nezytrytyd częściej notowano hipotonię (26,6% v. 15,3%, $p < 0,001$). Badanie nie potwierdziło jednak wcześniejszych doniesień o pogorszeniu filtracji kłębuszkowej u osób stosujących nezytrytyd w stosunku do grupy kontrolnej (31,4% v. 29,5%). Dodatkowo obserwowano nieznamienne statystycznie zmniejszenie duszności u osób przyjmujących ten lek.

Oczywiście wnioski z badania ASCEND-HF nie pozwalają na wprowadzenie fundamentalnych zmian w terapii ostrej niewydolności serca. Dotychczasowe wyniki badań różnych leków

u pacjentów z ostrą niewydolnością serca są dalekie od oczekiwanych, a wielokrotnie były też niejednoznaczne, mimo bardzo atrakcyjnych z patofizjologicznego punktu widzenia koncepcji terapeutycznych (np. rolifiliny [antagonisty receptorów A_1 dla adenozyliny] badanie PROTECT [Effects of Rolofylline in Patients with Acute Heart Failure Syndrome and Renal Impairment], lewozymendan [lek inotropowo dodatni, uwrażliwiający kardiomiocyty na wapń] – badania LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]). Bez wątpienia potrzebne jest jasne zdefiniowanie celów terapeutycznych, których osiągnięcie przekładać się będzie na poprawę rokowania i jakości życia chorych. Dziś już wiemy, że korekta określonych parametrów hemodynamicznych lub uzyskanie efektu diuretycznego nie muszą i z reguły nie przekładają się na poprawę rokowania.^{9,10}

Epizod ostrej niewydolności serca jest bardzo dużym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Podstawowym problemem jest niespotykana w innych zespołach chorobowych różnorodność obrazu klinicznego. W wytycznych European Society of Cardiology wyróżnia się 6 typów ostrej niewydolności serca, a w wytycznych American Heart Association – 4 typy.^{2,3} Utrudnia to w dużym stopniu zarówno diagnostykę, jak i leczenie. Każda z postaci dekomensacji cechuje się innymi zaburzeniami hemodynamicznymi, innym czasem narastania objawów, innym poziomem zaawansowania oraz stopniem uszkodzenia miokardium.¹¹ Ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP – *pulmonary capillary wedge pressure*) > 22 mmHg nie musi objawiać się cechami zastoiny w krążeniu płucnym. Dlatego u prawie 40% chorych w badaniu RTG klatki piersiowej nie są widoczne zmiany nawet przy PCWP > 30 mmHg. Równocześnie objawy dekomensacji, np. duszność, mogą pojawić się przy stosunkowo niskim PCWP (np. zbyt niskie obciążenie wstępne w przebiegu hipowolemii). Gwałtowne obniżenie ciśnienia końcoworokurczowego lewej komory u pacjentów z ostrą niewydolnością serca może być tym samym bardzo niebezpieczne. U tych osób o sprawności uszkodzonej lewej komory zgodnie z prawem Franka-Starlinga decyduje adekwatna objętość końcoworokurczowa, która zależy w dużym stopniu od wolemii.¹³ Cechy niskiego rzutu jako przyczyny ostrej niewydolności serca występują stosunkowo rzadko – u 5-10% chorych.¹²⁻¹⁴

Zróznicowanie obrazu klinicznego poza tym, że utrudnia diagnostykę, nie pozwala także na opracowanie uniwersalnego sposobu leczenia, co wymusza indywidualizację postępowania leczniczego. Inny sposób leczenia zastosujemy u chorych z gwałtownie narastającym obrzękiem płuc, a inny u tych z obrzękami kończyn dolnych narastającymi stopniowo od ok. 10 dni, innego też tempa reakcji terapeutycznej będziemy oczekiwać w obu przypadkach. Poza doбором leku oraz jego dawki znaczenie ma eliminacja odwracalnych przyczyn dekomensacji (np. ostry zespół wieńcowy, tachyarytmia). Oddzielnym problemem pozostaje leczenie chorób współistniejących, które niezależnie kom-

plikują przebieg ostrej niewydolności serca (cukrzyca, przewlekła choroba nerek i inne).

Autorzy zwracają uwagę na bardzo ważny element, który bez wątplenia decyduje o wynikach badania. Otóż do większości badań klinicznych dotyczących ostrej niewydolności serca włączani są pacjenci po wstępnej stabilizacji. Tym samym czas rozpoczęcia terapii badanych lekiem paradoksalnie nie jest czasem rzeczywistej dekomensacji. Okres kilku-kilkudziesięciu godzin od momentu hospitalizacji do rozpoczęcia badania często wystarcza do uzyskania poprawy klinicznej. Wielu chorych ma wówczas objawy niewydolności serca o mniejszym nasileniu w stosunku do stanu wyjściowego. Zjawisko to może eliminować z udziału w badaniu z założenia lepiej rokującą subpopulację, której losy mogą zmienić wyniki obserwacji. Należy także pamiętać o względności wielu parametrów hemodynamicznych. Część bardzo istotnych zaburzeń hemodynamicznych ulega korekcji w wyniku standardowej terapii. Założona w kryteriach włączenia wysokość PCWP > 20 mmHg może być istotnie mniejsza od faktycznej wartości, jaka występowała przy przyjęciu. Tym samym efekt hemodynamiczny badanego leku o dominujących właściwościach naczyniorozszerzających może nie być już tak spektakularny, co więcej, lek ten może zwiększać ryzyko groźnej hipotonii (podanie nitrogliceryny, a następnie nezytrytydu!). Czas interwencji może mieć w opinii wielu autorów zasadnicze znaczenie w leczeniu ostrej niewydolności serca.¹⁵ Można podejrzewać, że inne byłyby wyniki, gdyby nezytrytyd zastosowano w tak dużej populacji w początkowej fazie dekomensacji. Być może zmniejszenie duszności (bardzo ważny efekt terapii) nie miałoby tylko charakteru nieznamiennej statystycznie tendencji.

Należy zwrócić uwagę na bardzo ważny problem, jakim jest hipotonia w ostrej niewydolności serca. W opisywanym badaniu powikłanie to występowało częściej u chorych leczonych nezytrytydem niż w grupie placebo (26,6% v. 15,3%), co jest oczywiście z uwagi na naczyniorozszerzające działanie leku. Wiemy, że wysokość ciśnienia tętniczego przy przyjęciu jest bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym w ostrej niewydolności serca.¹⁶ W grupie chorych z niskim ciśnieniem tętniczym przy przyjęciu rokowanie jest złe. Zjawiskiem niezwykle niekorzystnym jest także wystąpienie hipotonii w trakcie terapii.^{13,16} Jatrogeny spadek ciśnienia tętniczego w tych okolicznościach pogłębia istniejącą a priori upośledzoną perfuzję systemową, co prowadzi do powikłań narządowych (uszkodzenie serca, nerek, ośrodkowego układu nerwowego). W rozumieniu patofizjologii ostrej niewydolności serca bardzo ważna jest także świadomość, że każdy epizod, niezależnie od typu dekomensacji, prowadzi do hipoperfuzji narządowej, która nie zależy wyłącznie od wysokości ciśnienia tętniczego. Istotne znaczenie ma wolemia, wysokość systemowego i płucnego oporu naczyniowego (stopień skurczu lub rozkurczu naczyń), częstość rytmu serca i objętość wyrzutowa. Dlatego też u chorych z wysokim ciśnieniem tętniczym w ostrej fazie niewydolności serca krążenie systemowe jest także upośledzone.^{13,14,16} Bardzo cenne wydają się być w tym kontekście możli-

wości wczesnego wykrycia dysfunkcji narządowych z wykorzystaniem oznaczenia np. stężenia troponiny (martwica miokardium), równowagi kwasowo-zasadowej, stężenia mleczanów (metabolizm) lub cystatyny C albo lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL) (funkcja nerek). Dane takie mogą zdecydować o sposobie i tempie postępowania, a także pozwolić na wyłonienie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.^{17,18}

Podjmując rozważania na temat terapii niewydolności serca, należy pamiętać, że leczenie ostrej fazy jest jednym z kilku etapów postępowania. Nie można liczyć na długotrwały efekt stosowania leków inotropowych i rozkurczających naczynia bez racjonalnego włączenia (możliwie najszybszego, w stopniowo zwiększanych dawkach, aż do uzyskania docelowych) leków o udowodnionej skuteczności: inhibitorów ACE i β -adrenolityków, antagonistów aldosteronu. Nie należy zapominać o wskazaniach do terapii resynchronizującej oraz właściwej opiece ambulatoryjnej.¹⁻³ Można zastosować tutaj pewną analogię do leczenia ostrych zespołów wieńcowych. Co przyniosłaby implantacja stentu u pacjenta z zawałem mięśnia sercowego bez przewlekłej terapii lekami antyagregacyjnymi, β -adrenolitykiem, statyną czy inhibitorem ACE?

Omawiana praca porusza bardzo wiele problemów związanych z postępowaniem w ostrej niewydolności serca. Próba ponownej oceny pozycji znanego od kilku lat leku nie jest bezcelowa. Badanie ASCEND-HF pokazało, że nezytrytyd jest lekiem bezpiecznym. Może być zastosowany u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym i z cechami przewodnienia. Bardzo ostrożnie należy go stosować u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, ze względu na ryzyko hipotonii (uwaga ta dotyczy wszystkich leków rozszerzających naczynia). Mimo nieco rozczarowujących wyników omawiane badanie kliniczne wnosi wiele cennych danych do bardzo żywej dyskusji, której celem jest próba zrozumienia patofizjologii ostrej niewydolności serca i wypracowania optymalnej strategii.

Pokrzepiające jest to, że prowadzi się obecnie badania kliniczne z nowymi lekami o zupełnie wyjątkowych, obiecujących właściwościach. Nowe chimeryczne formy peptydów natriuretycznych – CD-NP (*C-type natriuretic peptide*) oraz DNP (*dendroapsis natriuretic peptide*) cechują się m.in. selektywnym działaniem naczyniorozszerzającym, dzięki czemu pozwalają uniknąć groźnej hipotonii.¹⁹ Badania te w bardzo dużym stopniu uwzględniają obserwacje z dotychczasowych projektów przede wszystkim w aspekcie bezpieczeństwa terapii. Działania te mają doprowadzić do uzyskania cząsteczki, której cechy zdefiniowano w bardzo ciekawej pracy Panga.²⁰ Otóż lek doskonały w terapii ostrej niewydolności serca powinien: 1) zmniejszać objawy, 2) poprawiać hemodynamikę bez ryzyka tachykardii, hipotonii, 3) poprawiać status neurohormonalny, 4) nie wywoływać uszkodzeń narządowych (serce, nerki), 5) być równie skuteczny jak inhibitory ACE oraz β -adrenolityki, 6) wykazywać skuteczność w ostrej i przewlekłej terapii, 7) zmniejszać śmiertelność wewnątrz- i poszpitalną. Pozostaje nam zatem czekać na nowe rozwiązania.

Piśmiennictwo:

1. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G. Acute heart failure syndrome: current state and framework for future research, *Circulation* 2005;112:3958-3968.
2. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine *European Journal of Heart Failure* 2010;12:423-433.
3. The ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2008;29:2388-2442.
4. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009.
5. Sackner-Bernstein JD, Skpicky HA. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.
6. Young JB, Abraham WT, Lynne Warner Stevenson, et al. Congestive Heart Failure Results of the VMAC Trial: Vasodilation in the Management of Acute *Circulation* 2000; 102:2794-2802.
7. Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, et al. Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Am Heart J* 2009;157:271-7.
8. Ezekowitz JA, Hernandez AF, Starling RC. Standardizing care for acute decompensated heart failure in a large megatrial: the approach for the Acute Studies of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects with Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Am Heart J* 2009;157:219-28.
9. Massie BM, O'Connor CM, Metra M. Rolofylline an adenosine A1 receptor antagonist, in acute heart failure. *N Eng J Med* 2010;363:1419-1428.
10. Simdax Levosimendan Product Monograph by Orion Pharma 2010.
11. Stevenson LW. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure *JAMA* 1989;261:884-888.
12. Chakko S, Woska D. Clinical, radiographic and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-359.
13. Scott WS. A guide to interpretation of hemodynamic data in the CCU *LW&W*1997;214: 149-160.
14. Pinsky RM, Payen D. *Functional hemodynamic monitoring Updates in Intensive care Medicine* Springer 2006;418:89-152.
15. Weintraub NL, Collins SP, Pang P. Acute heart failure syndromes: Emergency Department presentation, treatment and disposition: Current Approaches and Future Aims *Circulation* 2010;122;1975-1996.
16. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristic, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure *JAMA* 2006;296:2217-2226.
17. Aghel A, Shretsha K. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011;55:2062-2076.
18. Carasco Sanchez FJ, Galisteo-Almeda L. Prognostic value of cystatin c on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2011;17:31-38.
19. Lee CY, Chen HH. Pharmacodynamics of the novel designer natriuretic peptide, CD-NP in a first clinical trial in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009;49:668-673.
20. Pang P, Komajda M, Gheorghiade M. The current and future management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:784-793.