

# Ularitid v léčbě akutně dekompenzovaného srdečního selhání – výsledky studie TRUE-AHF

O. Ludka

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

## Souhrn

Primární hypotézou studie bylo, že distenze komor během ataky akutního srdečního selhání vede k poškození myokardu, což by vysvětlilo, proč takové epizody akutní dekompenzace akcelerují nebo skokově zhoršují průběh onemocnění. Výsledky ukázaly, že časná vazodilatační léčba vede k významné dekongesci a snižuje srdeční „wall stress“, stejně jako snižuje počet hospitalizačních příhod zhoršení srdečního selhání. Nicméně, tento pozitivní efekt nevedl k redukci myokardiálního poškození nebo změně prognózy těchto pacientů, vč. dlouhodobé kardiovaskulární mortality.

## Klíčová slova

akutní dekompenzace srdečního selhání – ularitid

## Ularitide in the treatment of acute heart failure decompensation – results of the TRUE-AHF trial

### Abstract

The primary hypothesis of the study was that ventricular distension during acute heart failure leads to myocardial injury, which would explain why such episodes of acute decompensation accelerate or worsen the course of the disease. The results showed that early vasodilation leads to significant decongestion and reduces cardiac-wall stress and rates of in-hospital worsening of heart failure. However, this positive effect did not reduce myocardial injury, nor did it change the prognosis of these patients, including the long-term risk of cardiovascular death.

### Keywords

acute heart failure decompensation – ularitide

## Úvod

Srdeční selhání (SS) je syndrom charakterizovaný nedostatečnou činností srdce, která vede nejen ke zhoršení funkce řady orgánů, ale též k aktivaci humorálních působilků a adaptačních mechanismů. Ve farmakoterapii SS se uplatňují především lékové skupiny, které potlačují tyto negativně působící mechanismy. Základem léčby akutního SS zůstávají stále diuretika, zejména kličková. Další farmakoterapii můžeme rozdělit na léky vazodilatační a pozitivně inotropní. Z vazodilatačních se používají především nitráty a nitroprusid sodný. Léčba nesiritidem nevedla ke snížení mortality a ve výzkumu je stále serelaxin. Z pozitivně inotropních léků se používá především dobutamin a inhibitory fosfodiesterázy 5. Ani jedna léková skupina ale nemá průkaz snížení mortality ve velké klinické mortalitní studii. Slibný

se jevil omecantiv mecarbil. První mortalitní studie ale taktéž neprokázala snížení mortality. Levosimendan patří mezi kalciové senzitivizéry, se kterými bylo provedeno taktéž několik velkých klinických studií s neutrálním či mírně pozitivním výsledkem. Léčba SS, zejména jeho akutní dekompenzace, je bohatá na nové lékové skupiny. Klinické studie zaměřené na symptomatologii či hemodynamiku prokazují u pacientů zlepšení. Z hlediska dlouhodobé prognózy však u většiny těchto lékových skupin pozitivní vliv prokázán nebyl.

## Ularitid

Ularitid je syntetická forma urodilatinu, což je hormon patřící mezi natriuretické peptidy, který je produkován v buňkách distálního ledvinného tubulu. Urodilatin reguluje vaskulární a renální homeostázu, navozuje vazodi-

lataci a zvyšuje exkreci sodíku, chloridu a snižuje neurohumorální vazokonstrikční aktivaci. U akutního SS je snaha o hemodynamickou stabilizaci pacienta a odstranění symptomů. Terapeutické možnosti zahrnují diuretika, vazodilatačně působící látky a pozitivně inotropní agens. Data z metaanalýz poukázala na zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí při léčbě nesiritidem. Proto je potřeba najít látku, která by zlepšila hemodynamické parametry a zachovala ledvinné funkce.

Ve studii SIRIUS I, v níž byl podáván ularitid pacientům s akutní dekompenzací SS, došlo po podání 24hodinové infuze ke snížení tlaku v zaklínění.

Studie SIRIUS II sledovala hemodynamické a klinické účinky ularitidu podaného pacientům s dekompenzací SS. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě slepou studii, ve které pacienti

Tab. 1. Základní charakteristika souboru. Upraveno dle [3].

	Ularitid (n = 1088)	Placebo (n = 1069)
věk (roky)	68,7 ± 11,4	68,3 ± 11,3
mužské pohlaví (n/ %)	714/65,6	706/66,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 ± 6,3	29,2 ± 6,7
EF LK < 40 % (n/celkové n/%)	445/690/64,5	449/681/65,9
interval do podání medikace < 6 hod (n/%)	533/49,0	528/49,4
anamnéza ICHS (n/%)	556/51,1	549/51,4
anamnéza diabetes mellitus (n/%)	414/38,1	429/40,1
předchozí epizoda srdečního selhání (n/%)	825/75,8	806/75,4
NYHA I/II/III/IV (%)	4,9/32,5/48,5/14,1	5,5/32,4/48,0/14,1
TK (mm Hg)	134,2 ± 17,8/ /79,0 ± 13,1	135,1 ± 17,9/ /79,4 ± 13,5
TF (min)	85,4 ± 18,8	85,6 ± 19,1
medián NT-proBNP (pg/ml)	7 156	7 121
medián troponinu T (pg/ml)	34	33
hemoglobin (g/dl)	13,1 ± 1,78	13,2 ± 1,89
kreatinin (mg/dl)	1,24 ± 0,37	1,23 ± 0,35
i.v. nitráty při randomizaci (n/%)	101/9,3	110/10,3
i.v. dobutamin při randomizaci (n/%)	4/0,4	6/0,6

EF LK – ejekční frakce levé komory, TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence, BMI – body mass index, ICHS – ischemická choroba srdeční

došli ke standardní terapii placebo nebo ularitid v dávce 7,5, 15 nebo 30 ng/kg/min ve 24hodinové kontinuální infuzi. Ve všech skupinách aktivní léčby došlo po 6 hod k významnému poklesu tlaku v zaklínění a ke zmírnění dušnosti oproti placebo. Ularitid v dávce 15 a 30 ng/kg/min snížil systémovou vaskulární rezistenci a zvýšil srdeční index, zároveň ale nedošlo ke změně koncentrace sérového kreatininu či tepové frekvence. U těchto pacientů byla prokázána taktéž kratší doba hospitalizace, rozdíl nebyl ale statisticky významný. Pacienti léčení ularitidem měli méně závažných komplikací (SAE) a úmrtí než pacienti na placebo [1,2]. Účinky ularitidu na snížení mortality měla potvrdit studie TRUE-AHF.

### Cíl studie TRUE-AHF

Cílem multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studie TRUE-AHF (TRial of Ularitide's Efficacy and safety in patients with Acute Heart Failure) bylo vyhodnotit účinnost a bezpečnost akutního podání 48hodinové kontinuální intravenózní infuze ularitidu v dávce (15 ng/kg/min), která je schopna zajistit dekonkesci a snížit srdeční „wall stress“, přidané ke konvenční terapii, v porovnání s placebem u pacientů s akutní

dekompenzací SS (ADSS). Studie tedy navázala na rostoucí množství důkazů k časné léčbě pacientů s akutním SS. Pacienti museli být randomizováni do 12 hod po prvním klinickém zhodnocení. Kromě studijní terapie mohli dostávat veškerou potřebnou terapii vč. léků s vazodilatačním působením, inotropních agens či diuretik, nicméně nesměl být podáván nesiritid, levosimendan a milrone nebo jakýkoli jiný inhibitor fosfodiesterázy.

### Endpointy

Studie měla dva koprimární endpointy. Prvním byla hierarchická, klinicky kompozitní proměnná, která zahrnovala posouzení klinického průběhu pacientem s použitím sedmibodové stupnice, stanovení, zda nedošlo ke zlepšení nebo zhoršení (trvání nebo zhoršení) SS, které by vyžadovalo předdefinovaný zásah (zahájení nebo intenzifikaci intravenózní terapie, oběhové nebo ventilační mechanické podpory, chirurgický zákrok, ultrafiltrace, hemofiltrace nebo dialýza) a úmrtí ze všech příčin. Hodnocení klinického kompozitu se provádělo za 6, 24 a 48 hod po zahájení intravenózní infuze. Pokud se v průběhu 48hod infuze klinický průběh pacienta zhoršil, protože zemřel, SS se nezlepšilo nebo se naopak zhoršilo a vy-

žadovalo předdefinovanou intervenci nebo v případě, že se pacient domníval, že je jeho klinický stav mírně nebo výrazně horší, pak byl pacient považován za „horšího“. V případě, že se pacientův celkový klinický stav mírně nebo výrazně zlepšil, a pokud se toto zlepšení udrželo v průběhu 48hod infuze bez splnění kritéria pro zhoršení, pak byl pacient považován za „zlepšeného“. V případě, že se pacient ani nezlepšil ani nezhoršil, pak se stav pacienta považoval za „nezměněný“. Druhým primárním endpointem byla kardiovaskulární (KV) mortalita po dobu trvání studie.

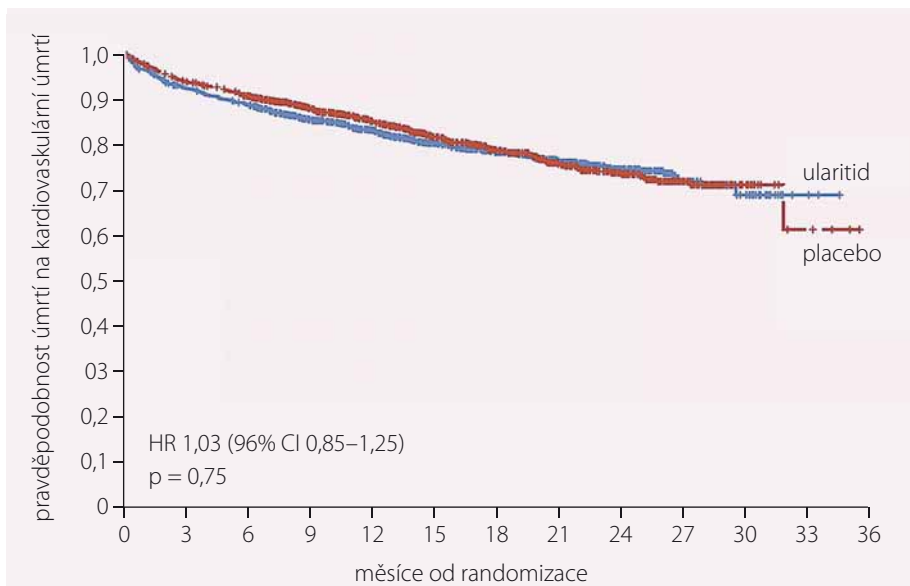
Mezi sekundární endpointy patřila délka hospitalizace, délka pobytu na JIP nebo koronární jednotce v průběhu prvních 120 hod, počet epizod trvání/zhoršení SS vyžadující intervenci v průběhu 120 hod, podíl pacientů s trvajícím nebo zhoršeným SS vyžadujícím intervenci v průběhu 120 hod, rehospitalizace pro SS do 30 dnů, změny NT-pro BNP do 48 hod ve srovnání s výchozí hodnotou, čas do poslední intravenózní léčby pro SS v prvních 120 hod, změna sérového kreatininu do 72 hod, celková mortalita a KV rehospitalizace do 180 dnů po začátku infuze.

### Zařazovací a vyřazovací kritéria

Kritériem pro zařazení byl věk 18–85 let, neplánovaná hospitalizace či návštěva pohotovosti pro ADSS (akutní SS bylo definováno jako klidová dušnost u pacienta v polosedu (30–45 °), která se zhoršila v minulém týdnu, RTG známky SS, BNP > 500 pg/ml nebo NT-pro BNP > 2 000 pg/ml), možnost zahájit intravenózní infuzi studovaného léčiva v průběhu 12 hod po počátečním klinickém zhodnocení, schopnost spolehlivě provádět sebehodnocení příznaků, systolický krevní tlak ≥ 116 mm Hg a ≤ 180 mm Hg v době randomizace, přetrvávající klidová dušnost i přes standardní základní léčbu ADSS, která musela obsahovat intravenózní furosemid (nebo ekvivalentní diuretikum) v dávce ≥ 40 mg (nebo jeho ekvivalent), který byl podán kdykoli po začátku diagnosticko-terapeutického postupu. V době randomizace musel být pacient stále symptomatický. Kromě toho nesměl dostat intravenózní bolus diuretika po dobu alespoň 2 hod před randomizací a rychlost všech intravenózně aplikovaných léků k léčbě ADSS nesměla být zvýšena nebo snížena po dobu alespoň 2 hod před randomizací.

Kritériem pro vyloučení byla známá aktivní myokarditida, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, kongenitální srdeční onemocnění,

restriktivní kardiomyopatie, konstriktivní perikarditida, nekorigované klinicky významné primární chlopenní vady, léčba dobutaminem v dávce > 5 µg/kg/min nebo podávání léků na podporu krevního tlaku v době randomizace, léčba levosimendanem, milrinonem nebo jiným inhibitorem fosfodiesterázy do 7 dnů před randomizací, léčba nesiritidem v průběhu 30 dnů před randomizací, clearance kreatininu < 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dle MDRD při screeningu, plánovaná koronární revaskularizace do 5 dnů od randomizace, klinická diagnóza akutního koronárního syndromu, klinické podezření na akutní mechanickou příčinu ADSS, anémie (hemoglobin < 9g/dl nebo hematokrit < 25 %), známá vaskulitida, aktivní infekční endokarditida nebo podezření na infekci, např. pneumonii, akutní hepatitidu nebo sepsi, tělesná teplota ≥ 38 °C těsně před randomizací, akutní nebo chronické respirační onemocnění (např. závažná chronická obstrukční plicní nemoc) nebo primární plicní hypertenze vedoucí ke klidové dušnosti, která může interferovat se schopností interpretovat hodnocení dušnosti nebo hemodynamických měření, terminální onemocnění jiné než chronické SS s očekávaným přežitím < 180 dní, jakákoli předchozí expozice ularitidu, alergie na natriuretické peptidy, účast na průzkumné klinické studii léku během 30 dnů před randomizací, užívání drog nebo chronický alkoholismus,



Graf 1. Kardiovaskulární mortalita. Upraveno dle [3].

kojící ženy, ženy ve fertilním věku bez negativního těhotenského testu z moči/krvě během 12 hod před randomizací, potřeba mechanické oběhové podpory a těžké poškození jater.

### Výsledky

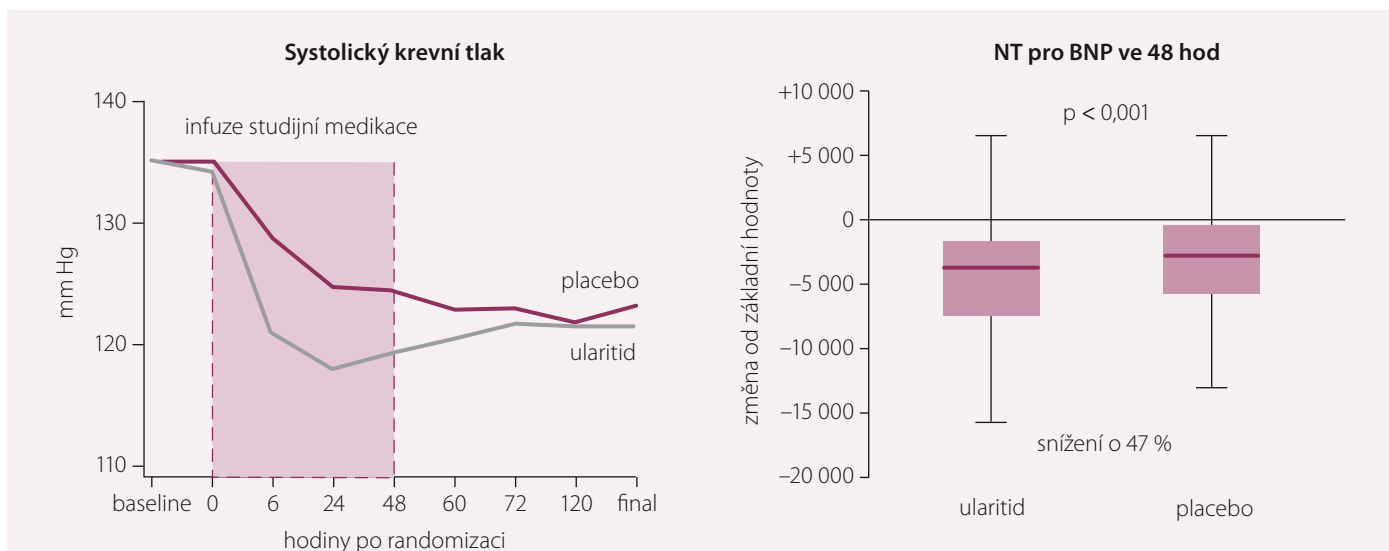
Studie byla zahájena v červenci 2012 a ukončena v březnu 2016. Screeningem prošlo 2 351 pacientů ve 156 centrech ve 23 zemích Severní Ameriky, Evropy a Latinské Ame-

riky. Zařazeno bylo nakonec 2 157 pacientů, 1 069 do placebové větve a 1 088 do ularitidové větve, 1 056, resp. 1 072 pak dostalo terapii. Medián do podání studijní medikace byl 6,1 hod a medián sledování byl 15 měsíců. Základní charakteristika obou skupin byla podobná (tab. 1). Léčba ularitidem byla předčasně ukončena u 194 pacientů (18,1 %), zatímco léčba placebem jen u 78 pacientů (7,4 %). Dávka byla redukována u 106 pacientů (9,9 %) léčených ularitidem a u 55 pacientů

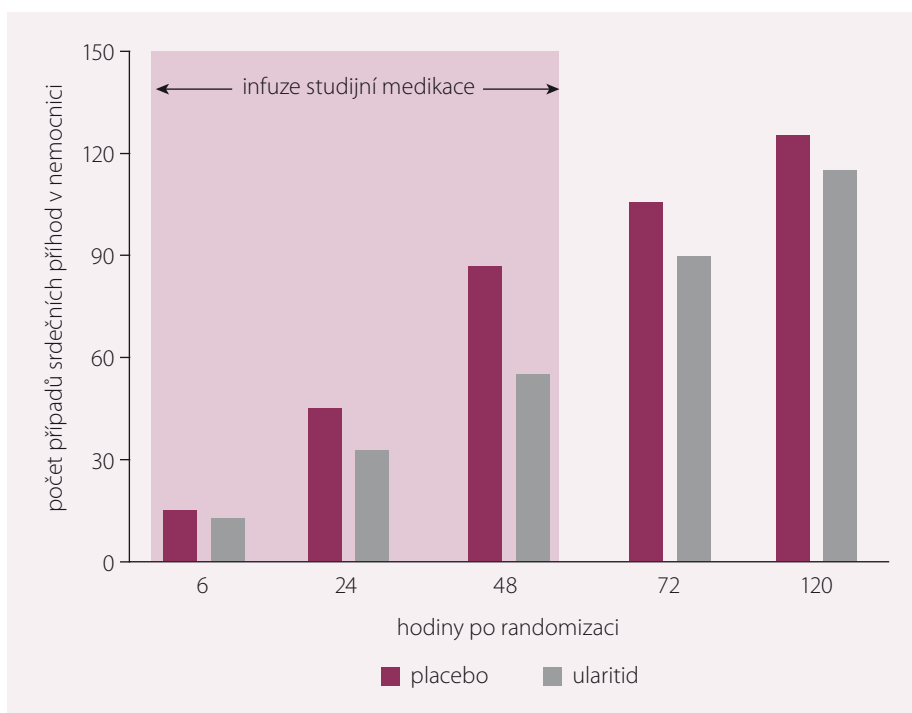
Tab. 2. Primární a sekundární endpointy. Upraveno dle [3].

	ularitid (n = 1 088)	placebo (n = 1 069)	p
<b>Primární endpointy</b>			
KV úmrtí (n/%)	236/21,7	225/21,0	0,75
kompozitní endpoint zlepšeno (n/celkové n/%)	508/1 045/48,6	490/1 032/47,5	0,82
kompozitní endpoint beze změny (n/celkové n/%)	468/1 045/44,8	456/1 032/44,2	
kompozitní endpoint zhoršeno (n/celkové n/%)	69/1 045/6,6	86/1 032/8,3	
<b>Sekundární endpointy</b>			
medián délky hospitalizace v průběhu prvních 30 dnů (hod)	160,8	148,2	0,16
medián délky pobytu na JIP nebo koronární jednotce v průběhu prvních 120 hod	68,0	69,8	0,24
počet epizod zhoršení SS vyžadující intervenci v průběhu 120 hod	115	126	0,63
rehospitalizace pro SS do 30 dnů (n/celkové n/%)	75/1 055/7,1	74/1 053/7,0	1,00
medián trvání intravenózní léčby pro SS (hod)	70,5	68,9	0,53
celková mortalita nebo KV rehospitalizace do 180 dnů po začátku infuze (n/%)	443/40,7	398/37,2	0,10
průměr změny kreatininu mezi baseline a 72 hod (mg/dl)	0,15 ± 0,38	0,09 ± 0,33	0,002
medián změny NT-proBNP mezi baseline a 48 hod (pg/ml)	-3 816 (n = 967)	-2 595 (n = 956)	< 0,001
poměr troponin T mezi 48 hod a baseline	1,01 (n = 603)	1,00 (n = 579)	0,7

KV – kardiovaskulární, SS – srdeční selhání



Graf 2. Systolický krevní tlak a NT-proBNP. Upraveno dle [3].



Graf 3. Příhody zhoršeného srdečního selhání. Upraveno dle [3].

(5,2 %) léčených placebem ( $p < 0,001$  pro oba parametry). Hlavním důvodem pro přerušení léčby či redukcí dávky byla hypotenze. Úmrtí z KV příčiny se vyskytlo u 236 pacientů léčených ularitidem a u 225 pacientů léčených placebem (21,7 vs. 21,0 %; HR 1,03;  $p = 0,75$ ) (graf 1). Hierarchická, klinicky kompozitní proměnná se taktéž mezi oběma skupinami nelišila ( $p = 0,82$ ). V post-hoc analýze, po vyloučení nesprávně zařazených pacientů před uzavřením databáze, byl prokázán přínos ularitidu s ohledem na hierarchickou, klinicky kompozitní proměnnou ( $p = 0,03$ ), ale již ne

s ohledem na KV mortalitu. Ve studii taktéž nebyl nalezen benefit z podávání ularitidu pro žádný sekundární endpoint (tab. 2). Průměrný pokles systolického krevního tlaku byl v ularitidové skupině o 6,8 mm Hg vyšší za 6 hod a o 3,9 mm Hg za 48 hod oproti placebové skupině ( $p < 0,001$  pro oba parametry). Tyto rozdíly mezi skupinami vymizely v 72 hod. V ularitidové větvi byl zaznamenán ve 48 hod o 47 % větší pokles hladin NT-proBNP oproti větvi placebové ( $p < 0,001$ , výsledky k dispozici u 89 % pacientů) (graf 2). Mezi oběma skupinami nebyl ale již zjištěn statisticky významný

rozdíl ve změně hladiny troponinu T ve 48 hod ( $p = 0,7$ ; výsledky k dispozici u 55 % pacientů). Ve srovnání s placebem vedl ularitid za 48 hod k signifikantnímu zvýšení hemoglobinu ( $p < 0,001$ ), snížení sérového kreatininu ( $p = 0,005$ ) a snížení jaterních transamináz ( $p < 0,001$ ), což svědčí o intravaskulární dekonkesci. V průběhu prvních 48 hod bylo u 46 pacientů ve skupině léčené ularitidem zaznamenáno 55 příhod zhoršeného SS ve srovnání s 87 příhodami u 75 pacientů ve skupině léčené placebem. Post-hoc analýza ukázala, že tento rozdíl byl nominálně významný ( $p = 0,005$ ). Rozdíl mezi skupinami v těchto nemocničních případech vymizel po ukončení studijní léčby (graf 3) [3].

## Diskuze

Léčba ularitidem přinesla očekávané krátkodobé hemodynamické změny ve formě systémové vazodilatace, která byla provázena poklesem NT-proBNP (což odráží snížení srdečního „wall stressu“). Hemokoncentrace spojená se vzestupem hematokritu a sérového kreatininu v průběhu infuze společně s poklesem jaterních enzymů indikujících snížení jaterní kongesce zase poukazují na agresivní dekonkesci. Tyto účinky byly v průběhu podávání infuze spojeny s poklesem výskytu zhoršení SS. Časné případy zhoršení SS jsou spojeny s nárůstem plicních tlaků a vzestupem hladiny srdečních troponinů, což naznačuje, že mohou v době počátečního přijetí odrážet nedostatečně léčenou komorovou distenzi a akutní srdeční poškození. Od rychlého snížení srdečního „wall stressu“ lze tedy očekávat zmenšení nekrózy myokardu se zachováním

funkce komor, udržení klinické stability a snížení dlouhodobého rizika úmrtí z KV příčiny. I přesto, že čas od klinického zhodnocení až po farmakologickou intervenci byl kratší než v předchozích studiích a navzdory důkazům o významné srdeční dekonngesci nebylo dlouhodobé riziko KV smrti u pacientů léčených ularitidem sníženo. Tento nedostatečný přínos léčby tak vyvolává pochybnosti o teoriích, že časná distenze komor způsobuje nekrotizu myokardu, a negativně tak ovlivňuje přirozený průběh SS po propuštění, a že rychlé zvrácení komorové distenze zachová viabilitu myokardu.

Výsledky studie TRUE-AHF se tak liší od výsledků studie RELAX-AHF, ve které léčba vazodilatačním serelaxinem vedla ke snížení hladin NT-proBNP a k poklesu výskytu zhoršení SS za hospitalizace, což bylo následováno poklesem KV mortality. Tento benefit může být ale náhodný, jelikož zkoušející lékaři přímo neposuzovali hospitalizační příhody SS. Navíc studie nebyla navržena tak, aby spolehlivě hodnotila riziko KV smrti a snížené riziko úmrtí bylo nejméně zřejmé u pacientů, kteří dostávali terapii velmi časně. U pacientů, kteří dostávali

serelaxin, byl zaznamenán malý (< 10 %) přechodný pokles hladiny srdečních troponinů, což nebylo pozorováno ani ve studii TRUE-AHF a ani v jiných studiích s vazodilatačními léky [4]. Význam těchto zjištění je ale sporný, protože serelaxin nesnížil mortalitu v nedávno dokončené studii RELAX-AHF-2 [5].

### Závěr

Primární hypotézou studie bylo, že distenze komor během ataky akutního SS vede k poškození myokardu, které by vysvětlilo, proč takové epizody akutní dekompenzace akcelerují nebo skokově zhoršují průběh onemocnění. Výsledky ukázaly, že časná vazodilatační léčba vede k významné dekonngesci a snižuje srdeční „wall stress“ stejně jako snižuje počet hospitalizačních příhod zhoršení SS. Nicméně, tento pozitivní efekt nevedl k redukci myokardiálního poškození nebo změně prognózy těchto pacientů, vč. dlouhodobé KV mortality.

### Poděkování

Podpořeno projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

### Literatura

1. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D et al. Hemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(23): 2823–2832.
2. Lüß H, Mitrovic V, Seferovic MP et al. Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 155(6): 1012.e1–e8. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.011.
3. Packer M, O'Connor C, McMurray JV et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1956–1964. doi: 10.1056/NEJMoa1601895.
4. Metra M, Ponikowski P, Cotter G et al. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF. *Eur Heart J* 2013; 34(40): 3128–3136. doi: 10.1093/eurheartj/ehz371.
5. Teerlink JR. RELAX-AHF-2: Serelaxin in acute heart failure. *Heart Failure 2017 and World Congress on Acute Heart Failure 2017, Paris, France*.

*Doručeno do redakce: 27. 7. 2017*

*Přijato po recenzi: 10. 8. 2017*

**doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.**

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

[oludka@yahoo.com](mailto:oludka@yahoo.com)

**www.amreview.cz**