

# Nesiritide not verified

How can a drug, that is associated with higher rates of both renal dysfunction and death than placebo – and costs 50 times as much as standard therapies and for which there are no meaningful data on relevant clinical endpoints – be given to more than 600 000 patients and be promoted throughout the United States for serial outpatient use, an indication not listed on label.

Nadpis a úvodní odstavec jsem si vypůjčil od prof. Erica J. Topola. Tento článek publikoval v *New England Journal of Medicine* 14. června 2005 a podívoval se nad faktem, že americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) schválil v roce 2001 nesiritid (rekombinantní BNP) jako lék pro akutní srdeční selhání (resp. na snížení tlaku v zaklínění) a tento lék se začal v USA široce užívat. Přibližně ve stejné době jsem dostal od prof. Roberta M. Califfa nabídku stát se národním koordinátorem a členem steering committee studie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). Moje první funkce – národní koordinátor – skončila poměrně brzy, protože Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) studii neschválil jako neetickou, a studie ASCEND tedy v České republice ani nezačala. Druhá funkce – člen steering committee – mi ale zůstala, a tak jsem se pět let pravidelně zúčastňoval během amerických i evropských kardiologických kongresů zasedání steering committee a sledoval, jak se studie vyvíjí. Během této doby jsem zaznamenal několik zajímavých poznatků. Především data safety monitoring committee opakovaně vyhodnocovala renální funkce a vždy doporučila ve studii pokračovat, protože nenalezla zhoršení renálních funkcí. Druhou zajímavostí bylo, že po krátké době od začátku studie odstoupily ze studie Německo a Švédsko (obě země zařadily pět pacientů), protože podobně jako SÚKL označily studii jako neetickou. V náboru se ale pokračovalo a na rozdíl od většiny jiných studií byla většina nemocných (45 %) randomizována v USA a Kanadě, protože v těchto zemích měla studie velkou podporu sponzora i národních autorit.

Třetí zajímavostí bylo sledování délky hospitalizace a mortality pacientů podle jednotlivých regionů, bez ohledu na to, ve které větvi jsou zařazeni. Spojené státy americké měly nejkratší dobu hospitalizace – čtyři dny, nejnižší nemocniční mortalitu – 4 %, ale nejvyšší počet rehospitalizací a úmrtí do 30 dnů – 12,7 %, což vyvolalo závěr, že méně je někdy hůře a že krátká doba hospitalizace v USA nemá důvody medicínské, ale ekonomické a že snaha dostat nemocného co nejdříve z nemocničního lůžka domů je bohužel zaplacená vyšší úmrtností. Střední a východní Evropa měla délku hospitalizace sedm dní a 30denní rehospitalizace a úmrtí 5,1 %. Rozdíl mezi USA a střední a východní Evropou byl významný především pro 30denní rehospitalizace (9,5 % vs. 2,0 %) a střední a východní Evropa měla jednoznačně nejdelší dobu první hospitalizace, ale nejnižší 30denní mortalitu (3,1 %) i rehospitalizace (2,0 %).

Na kongresu American Heart Association v Chicagu v listopadu 2010 byly prezentovány konečné výsledky studie ASCEND-HF doktorem Adrianem F. Hernandezem, tzv. diskutérem byl prof. E. Braunwald.

Studie ASCEND-HF zařadila 7 007 nemocných s akutním srdečním selháním, kteří museli být randomizováni do 24 hodin od vzniku příznaků a ke standardní léčbě byl přidán nesiritid nebo placebo na dobu 24 až 168 hodin. Primárním cílovým ukazatelem bylo posouzení dušnosti na sedmistupňové škále

za 6 a 24 hodin a 30denní mortality a rehospitalizace pro srdeční selhání. Základní charakteristiku pacientů uvádí *tabulka 1*.

Hlavní výsledek – změnu dušnosti po 6 a 24 hodinách – popisuje *tabulka 2*.

Co se týče primárního cílového ukazatele – změny dušnosti, bylo dosaženo pozitivního výsledku, protože statisticky významně více nemocných se zlepšilo při podávání nesiritidu než při podávání placeba.

Druhý primární cílový ukazatel – 30denní rehospitalizace a mortalita – ukazuje *tabulka 3*.

Třicetidenní mortalita a rehospitalizace ukazují trend ve prospěch nesiritidu, který však nedosáhl statistické významnosti.

Velká pozornost byla věnována bezpečnosti podávání nesiritidu, především výskytu zhoršení renálních funkcí a hypotenzi (*tabulka 4*).

Tabulka 1 Základní charakteristika nemocných ve studii ASCEND-HF

Parametr	Placebo (n = 3 511)	Nesiritid (n = 3 496)
Věk	67 (56, 76)	67 (56, 76)
Pohlaví mužské (%)	65,1	66,6
Systolický krevní tlak (mm Hg)	124 (110, 140)	123 (110, 140)
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	74 (67, 83)	74 (66, 84)
Tepová frekvence	82 (72, 95)	82 (72, 95)
Dechová frekvence	24 (21, 26)	23 (21, 26)
BNP (pg/ml) (medián)	988,5	1 000
NT-proBNP (pg/ml) (medián)	4 445	4 509
Ejekční frakce < 40 % (%)	79,5	80,8

Tabulka 2 Změna dušnosti ve studii ASCEND-HF

	Placebo n (%)	Nesiritid n (%)	p
<b>6 hodin</b>			
Výrazně zlepšen	460 (13,4)	513 (15,0)	0,03
Zlepšen	989 (28,7)	1 007 (29,5)	
Mírně zlepšen	1 174 (34,1)	119 (32,8)	
Beze změny	748 (21,7)	692 (20,3)	
Mírně zhoršen	40 (1,2)	39 (1,1)	
Zhoršen	13 (0,4)	12 (0,4)	
Výrazně zhoršen	20 (0,6)	34 (1,0)	
<b>24 hodin</b>			
Výrazně zlepšen	935 (27,5)	1 025 (30,4)	0,007
Zlepšen	1 313 (38,6)	1 274 (37,8)	
Mírně zlepšen	751 (22,1)	716 (21,2)	
Beze změny	323 (9,5)	291 (8,6)	
Mírně zhoršen	16 (1,1)	27 (0,8)	
Zhoršen	15 (0,4)	7 (0,2)	
Výrazně zhoršen	25 (0,7)	31 (0,9)	

**Tabulka 3 Třicetidenní mortalita a rehospitalizace**

	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)	

**Tabulka 4 Zhoršení renálních funkcí a hypotenze ve studii ASCEND-HF**

	Placebo n (%)	Nesiritid n (%)	p
Zhoršení renálních funkcí o > 25 %	968 (29,5)	1 032 (31,4)	0,109
Zhoršení renálních funkcí o > 25 % u nemocných s GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	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

Z tabulky 4 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, u nichž byla na počátku glomerulární filtrace snížena. Na druhé straně výskyt hypotenze, a to jak symptomatické, tak asymptomatické, byl po nesiritidu téměř dvojnásobný.

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

Velkou snahou bylo definovat subpopulaci nemocných, kteří by mohli mít prospěch z léčby, nebyl však nalezen žádný podstatný parametr, který by definoval nemocné vhodné pro léčbu nesiritidem. Tuto snahu nalézt subpopulace vhodných nemocných vtipně parafrázoval R. Califf, který řekl, že pro nesiritid je vhodný pacient s nízkou ejekční frakcí i krevním tlakem, který nebere diuretika a nedostane je ani při hospitalizaci, je ve věku 64–75 let a do šesti hodin je u něj výrazná úleva – pak bude mít velkou pravděpodobnost, že nezemře.

Steering committee poté navrhla tyto závěry:

- › nesiritid nesnižuje 30denní rehospitalizace,
- › nesiritid nesnižuje 30denní mortalitu,
- › nesiritid zlepšuje dušnost po 6 a 24 hodinách,
- › nesiritid nezhoršuje renální funkce do 30 dní.

Nesiritid je tedy lék bezpečný, ale bez prokázaného klinického účinku na rehospitalizaci a mortalitu. Léčba akutního srdečního selhání tak zůstává nadále empirickou, bez dat založených na vědeckých důkazech a s nutností věnovat se nejen sledovat nejen tyto základní ukazatele, ale i ukazatele vedlejší, jako je úleva nemocného, snížení symptomatologie atd. Výsledky studie ASCEND-HF potvrzují nutnost klinického myšlení u akutního srdečního selhání a zařazují nesiritid k lékům, jako je levosimendan či tolvaptan, kde ošetřující lékař pozoruje klinické zlepšení při podávání daného léku, ale velké klinické studie (REVIVE, SURVIVE či EVEREST) nepotvrdily zlepšení prognózy – mortality a rehospitalizací.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC,  
Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno,  
e-mail: jspinar@fnbrno.cz