

## Nesiritiid – uus võimalus südamepuudulikkuse ravis

### Rein Teesalu, Tiina Ristimäe – TÜ kardioloogia kliinik

#### südamepuudulikkuse äge dekompensatsioon, naatriureetilised peptiidid, nesiritiid

Nesiritiid on inimese BNP rekombinantne vorm, mille aminohapete järjestus on samasugune nagu endogeensel BNP-l ja farmakoloogiline toime ei erine endogeenselt BNPst. Nesiritiidraviks sobivad kõige paremini niisugused südamepuudulikkusega haiged, kellel on vedeliku ülekoormus ja kõrge tsentraalne vererõhk. Nesiritiid on vastunäidustatud kardiogeense šoki puhul ja haigetel, kelle süstoolne arteriaalne vererõhk on <90 mm Hg.

Isegi optimaalse peroraalse ravi korral esinevad paljudel südamepuudulikkuse haigetel dekompensatsiooniepisoodid (1). Südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni korral on ravi vahetuks eesmärgiks hemodünaamika parandamine: vatsakeste täitumisrõhu vähendamiseks ja südame minutimahu suurendamiseks kasutatakse kiiresti toimivaid ravimeid. Hemodünaamika halvenemise põhjustanud maladaptiivse neurohormonaalse aktivatsiooni allasurumine (praegusel ajal eelkõige AKE inhibiitoritega ja  $\beta$ -blokaatoritega) on südamepuudulikkuse ravi oluline komponent. Niisuguse raviga tuleb pärast ägeda dekompensatsiooni möödumist kindlasti alustada või siis taasalustada, kuigi selle ravi soodne toime avaldub pikema aja jooksul (2).

Praegusel ajal on südamepuudulikkuse dekompensatsiooni puhul lisaks veenisiseselt manustatud diureetikumitele kasutusel vasodilataatorid (nitroglütseriin ja nitroprussiid), inodilataatorid (milriinon) ja inotroobid (dobutamiin), kuid kõigil neil on olulisi puudusi. Nitroprussiid võib esile kutsuda toksiliste metaboliitide akumulatsiooni ja tema kasutamisel on vajalik hoolikas hemodünaamika monitoorimine. Nitroglütseriini kasutamisel võib kiiresti välja kujuneda tolerants. Dobutamiinil ja milriinonil on proarütmiline toime. Lisaks võib neerupuudulikkusega haigel esineda milriinoni akumulatsioon (2).

Naatriureetilised peptiidid mängivad kardiovaskulaarse süsteemi regulatsioonis tähtsat rolli. Selle süsteemi raviotstarbelise mõjustamise vastu on huvi tuntud mõnda aega. BNP (B-tüüpi [*brain* 'aju'] naatriureetilise peptiidi) bioloogilisi toimeid

vahendavad mehhanismid ei ole peensusteni läbi uuritud. Arvatakse, et BNP vasodilatatoorne, diureetiline ja naatriureetiline toime on põhiliselt vahendatud interaktsiooni kaudu naatriureetilise peptiidi retseptor A-ga ning vähemal määral naatriureetilise peptiidi retseptor B-ga sihtrakkudes ja -organites (veresoonte silelihasrakud, endoteelirakud, neerud, neerupealised). BNP sidumine GC(guanüülütsüklaas)-A retseptoriga aktiveerib guanüülütsüklaasi intratsellulaarse domeeni, mille tagajärjel GTPst katalüüsitakse cGMP (3). Lisaks naatriureetilise peptiidi retseptori kaudu vahendatud toimetele on naatriureetilistel peptiididel teisi kardiovaskulaarseid toimeid, nagu intravaskulaarse voluumeni vähendamine vaskulaarse endoteeli permeaabelsuse suurendamise kaudu (nesiritiidi puhul on seda toimet vähe uuritud), reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi aktiivsuse vähendamine ja sümpaatilise neurotransmissiooni inhibeerimine perifeerses veresoonekonnas (4).

Nesiritiid on inimese BNP rekombinantne vorm, mille aminohapete järjestus on samasugune nagu endogeensel BNP-l ja farmakoloogiline toime ei erine endogeenselt BNPst (5). Nesiritiid kutsus esile vasodilatatsiooni, suurendades cGMP kontsentratsiooni veresoonte silelihasrakkudes (6). Nesiritiidi manustamine dekompenseeritud südamepuudulikkusega haigetele vähendab neil noradrenaliini ja endoteliin-1 sisaldust plasmas ning suurendab südame löögisageduse muutlikkust. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti on intravenoosselt manustatava nesiritiidi heaks kiitnud südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooniga haigete raviks. Nesiritiidraviks sobivad kõige paremini niisugused südamepuudulikkusega haiged, kellel on vedeliku ülekoormus ja kõrge tsentraalne vererõhk. Prekliinilised uuringud on näidanud, et nesiritiidil on otsene lõõgastav toime inimese arteritele ja veenidele, aga puudub positiivne inotropne toime inimese südamele (7, 8).

Nesiritiidil on südamepuudulikkusega haigete hemodünaamikale soodne toime: südame eelkoormus väheneb oluliselt, sellele osutab kopsuarteri kinnikiilumisrõhu ja parema koja rõhu vähenemine. Veenisisese manustatud diureetikumidega ravitud südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooniga haigetel oli VMAC (*vasodilation in the management of acute congestive heart failure*) uurimuses nesiritiidi kasutamise korral kopsuarteri kinnikiilumisrõhu vähenemine enam väljendunud kui nitroglütsiiniga ravitudel. Nesiritiidravi puhul väheneb ka süsteemne vaskulaarne vastupanu, südame

minutimaht aga suureneb järelkoormuse vähenemise tagajärjel. Süstoolne arteriaalne vererõhk ja keskmine arteriaalne vererõhk langevad, aga nende muutustega ei kaasne reflektorset tahhükardiat. Südamepuudulikkuse dekompenseerumise korral annab nesiritiid kiiremini positiivse tulemuse kui dobutamiin ja 6 kuud jälgitud haigete suremus oli nesiritiidiga ravituil väiksem kui dobutamiiniga ravituil (9). Nesiritiidil puudub proarütmiline toime (10). Nesiritiid on erinevalt dobutamiinist efektiivne  $\beta$ -blokaatorravil olevatel haigetel, sest puudub farmakoloogiline antagonism (11). Dekompenseeritud südamepuudulikkusega haigetel on nesiritiidil soodne toime ka neurohormonaalsesse süsteemi. Aldosterooni, noradrenaliini ja endoteliini supressiooni kaudu vähendab ta südamevalu ülekoormust, süsteemset ja neeruarterite vasokonstriksiooni ning tahhükardiat (1). Neerupuudulikkusega haiged taluvad nesiritiidi hästi ja nesiritiidravi on nendel haigetel tõhus (8). Nesiritiidiga ravitud haigetel paraneb üldine enesetunne, väheneb väsimus ja düspnoe samavõrra kui veenisiseselt nitroglütseriiniga ravituil (12). Korduvat hospitaliseerimist vajasisid nesiritiidiga ravitud mõnevõrra vähem kui nitroglütseriini või dobutamiiniga ravitud (8). Nesiritiid põhjustab nitroglütseriinist vähem ebasoovitavaid kõrvaltoimeid, eriti peavalu. Nesiritiidi kui vasodilataatori üheks kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on hüpotensioon, kuna nesiritiid elimineeritakse organismist aeglasemalt kui nitroglütseriin. Enamik hüpotensiooniepisoodidest möödub kas spontaanselt või vähese vedelikuinfusiooniga. Hüpotensiooni oht on suurem samaaegselt AKE inhibiitoreid kasutatavatel haigetel. Nesiritiidravi korral on soovitatav hoolikas hemodünaamika monitoorimine.

Ravi nesiritiidiga alustatakse ühekordse 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kuni 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  veenisisesest süstiga, millele järgneb püsiinfusioon (0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kuni 0,06  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). On kasutatud ka püsiinfusiooni (0,003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kuni 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ilma esialgse löökdoosita. Praegu soovitatakse manustada nesiritiidi 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  esialgse annusena ja edasi püsiinfusioonina 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Nesiritiidi püsiinfusiooni on rakendatud mõne tunni kuni nädala jooksul (8). Nesiritiidravi korral on kasutatud ka subkutaanset manustamisviisi (13).

Nesiritiid (doosis, nagu seda kasutatakse südamepuudulikkuse ravis, s.t. bolusena 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , millele järgneb infusioon 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  minutis) kutsus esile nii suurte epikardiaalsete kui väikeste resistentsuspärgarterite laienemise. Vaatamata

perfusioonirõhu vähenemisele koronaarverevool suureneb, koronaarresistentsus väheneb ja hapniku ekstraktsioon verest väheneb (s.t koronaarsiinuse veres hapnikusisaldus suureneb) (14). Seetõttu on nesiritiid soodsa toimega mitte ainult südamepuudulikkuse dekompanseerumise ravis, vaid ka variantse stenokardia ja ägedate koronaarsündroomide ravis, kuna nende haiguste patogeneesis on koronaarspasm määrava tähtsusega. Viimati mainitud seisundite korral on nesiritiidi kasutamise võimalused praegu siiski veel hüpoteetilised ega ole ametlikult soovitatud. Nesiritiidi soodne mõju koronaarvereringele ja müokardi metabolismile on kooskõlas varasemate andmetega selle kohta, et ta vähendab ja isegi väldib müokardiinfarkti-järgset vasaku vatsakese remodelleerimist (15). Esiolgu analüüs näitab et nesiritiidi kasutamine teeb dekompanseeritud südamepuudulikkuse ravimise odavamaks.

Nesiritiid on vastunäidustatud kardiogeense šoki puhul ja haigetel, kelle süstoolne arteriaalne vererõhk on <90 mm Hg. Nesiritiidi manustamist tuleks vältida ka haigetel, kellel südame täitumisrõhk on madal. Nesiritiidi ei soovitata haigetele, kellel ravi vasodilataatoritega on vastunäidustatud (haiged oluliste valvulaarsete stenoosidega, restriktiivse kardiomüopaatiaga, obstruktiivse kardiomüopaatiaga, konstriktiivse perikardiidiga või südametamponaadiga, mitmesuguste muude haigustega, mille puhul südame minutimaht sõltub normaalsest venoossest naasust). Nesiritiidi ohutus lastel on teadmata, mistõttu seda lastel kasutada ei tohi. Nesiritiid ei eritu emapiimaga, mis teeb võimalikuks nesiritiidi ettevaatliku kasutamise ka last rinnaga toitval emal. Rasedal tuleb nesiritiidi kasutamist vältida, sest risk lootele ei ole teada (8).

Kokkuvõtteks võib ütelda, et nesiritiidi näol on arstid üle pika aja saanud oma käsutusse uue tõhusa ja ohutu ravimi südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni ravimiseks.

rein.teesalu@kliinikum.ee

## **Kirjandus**

1. Stanek B. Optimising management of patients with advanced heart failure: the importance of preventing progression. *Drugs Aging*, 2000;16(2):87–106.
2. Mills RM, Hobbs RE. Drug treatment of patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1(2):119–25.
3. Maack T. Receptors of natriuretic peptides: structure, function, and regulation. In: Laragh J. H, Brenner BM, eds. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, Raven 1995. p. 1001–19.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321–8.
5. Gomes MPV, Hobbs RE. B-type (brain) natriuretic peptide: a new therapeutic agent for the treatment of heart failure. *Congest Heart Fail* 1998;4(3):15–21.
6. Lewicki JA, Potter A. Natriuretic peptide family. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, Raven 1995. p.1029–53.
7. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7(1):92–100.
8. Keating GM, Goa KL. Nesiritide. A review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs*, 2003;63(1):47–70.
9. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. 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(5):798–803.
10. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP, Aronson D. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35–9.
11. Abraham WT, on behalf of the VMAC Study Group. Effects of nesiritide (B-type natriuretic peptide) in decompensated heart failure patients receiving beta-blockers. *Proceedings of the 5<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America.*; 2001 Sep 9-12; Washington. p.194

12. Young JB, VMAC Study Group. Effects of nesiritide (B-type atriuretic peptide) in decompensated heart failure patients receiving beta-blockers. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; 2001 Sep 9-12; Washington p.196.
13. Chen HH, Nordstrom LJ, Redfield MM. Subcutaneous BNP administration in symptomatic human heart failure: a novel therapeutic strategy for congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35 (Suppl A):240A.
14. Michaels AD, Klein A, Madden JA, Chatterjee K. Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake. Circulation 2003;107:2697–701.
15. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, Horie H, Ohnishi M, Kinoshita M. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;37:1133–40.

## **Summary**

### **Nesiritide---a new option for the treatment of decompensated heart failure**

A short overview of pharmacodynamic properties, pharmacokinetic profile, therapeutic efficacy, tolerability, dosage and administration of nesiritide is given.

### Kokkuvõte Interneti jaoks

Nesiritiidid on inimese BNP rekombinantne vorm, mille aminohapete järjestus on samasugune nagu endogeensel BNP-l ja farmakoloogiline toime ei erine endogeenselt BNPst (Gomes ja Hobbs, 1998). Nesiritiidid kutsuvad esile vasodilatatsiooni, suurendades cGMP kontsentratsiooni veresoonte silelihasrakkudes (Lewicki ja Potter, 1995). Nesiritiidi manustamine decompenseeritud südamepuudulikkusega haigetele vähendab neil noradrenaliini ja endoteliin-1 sisaldust plasmas ning suurendab südame löögisageduse muutlikkust. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti on intravenoosselt manustatava nesiritiidi heaks kiitnud südamepuudulikkuse ägeda decompensatsiooniga haigete raviks. Nesiritiidraviks sobivad kõige paremini niisugused südamepuudulikkusega haiged, kellel on vedeliku ülekoormus ja kõrge tsentraalne vererõhk. Prekliinilised uuringud on näidanud, et nesiritiidil on otsene lõõgastav toime inimese arteritele ja veenidele, aga puudub positiivne inotropne toime inimese südamele (Colucci, 2001; Keating ja Goa, 2003).

I/v nesiritiidravi koosneb esialgsest ühekordsest annusest (0,25 µg/kg kuni 2 µg/kg), millele järgneb püsiinfusioon (0,01 µg/kg/min kuni 0,06 µg/kg/min). On kasutatud ka püsiinfusiooni (0,003 µg/kg/min kuni 0,1 µg/kg/min) ilma esialgse löökdoosita. Praeguseks ajaks on välja kujunenud soovitus 2 µg/kg esialgse annusena ja edasi püsiinfusioonina 0,01 µg/kg/min. Nesiritiidi püsiinfusiooni on rakendatud mõne tunni kuni nädala jooksul (Keating ja Goa, 2003).

Nesiritiidid on vastunäidustatud kardiogeense šoki puhul ja haigetel, kelle süstoolne arteriaalne vererõhk on <90 mm Hg. Nesiritiidi manustamist tuleks vältida ka haigetel, kellel südame täitumisrõhk on madal.

Nesiritiidi näol on arstid üle pika aja saanud oma käsutusse uue tõhusa ja ohutu ravimi südamepuudulikkuse ägeda decompensatsiooni ravimiseks.