

## Wybrane nowe możliwości terapii niewydolności serca – część I

### *Selected new heart failure treatment options – part I*

Filip Machaj, Jakub Rosik, Bartosz Szostak, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### Streszczenie

Pomimo postępów terapii chorzy na niewydolność serca ciągle są narażeni na hospitalizacje oraz gorszą jakość życia. Dlatego też istnieje potrzeba poszukiwania nowych terapii, które poprawiałyby przebieg kliniczny u tych chorych. Artykuł ten omawia nowe leki, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu niewydolności krążenia: ularitide, serelaksynę, tolvaptan, omekamtyw mekarbilu oraz kardiotrofinę. (*Farm Współ 2018; 11: 172-176*)

**Słowa kluczowe:** niewydolność krążeniowa, nowoczesna terapia, terapia genowa

#### Abstract

Despite advances in the therapy, patients with heart failure continue to experience high rates of hospitalization, as well as poor quality of life. As a consequence, there is a need for new treatment options that can improve the clinical course of these patients. The article summarizes new drugs used in the therapy of heart failure: ularitide, serelaksin, tolvaptan, omecamtiv mecarbil and cardiotrofin. (*Farm Współ 2018; 11: 172-176*)

**Keywords:** cardiovascular insufficiency, novel therapy, gene therapy

#### Wstęp

Niewydolność serca jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji w wysoko rozwiniętych krajach. Powikłania niewydolności serca bardzo negatywnie wpływają na komfort życia pacjentów, a nierzadko są bezpośrednią przyczyną zgonu. Na całym świecie prowadzonych jest wiele badań nad nowymi lekami, które mogłyby pomóc w leczeniu pacjentów z tym schorzeniem.

Rozwój wiedzy dotyczącej patofizjologii choroby niedokrwiennej serca na przestrzeni ostatnich lat pozwolił na odkrycie nowych obiecujących leków, działających poprzez różne mechanizmy. Możemy do nich zaliczyć wazodylatatory nowej generacji np. serelaksyna i ularitide, które rozszerzając naczynia krwionośne zmniejszają obciążenie mięśnia sercowego. Ich struktura i działanie są zbliżone do substancji działających w stanach fizjologicznych w organizmie człowieka. Obiecujące są wyniki badań nad tolvaptanem – inhibitorem receptora  $V_2$  wazopresyny. Zmniejsza on ciśnienie tętnicze krwi, poprzez zwiększenie diurezy, bez jednoczesnej utraty elektrolitów. Kolejnym lekiem jest omekamtyw mekarbilu, akty-

wator miozyny kardiomiocytów, który zwiększa siłę skurczu mięśnia sercowego. Prowadzone są również badania nad terapią genową, która mogłaby pomóc w leczeniu niewydolności serca. Polega ona na wprowadzeniu genów białka SERCA2 do kardiomiocytów. Choć dotychczasowe wyniki badań nie są pozytywne i niezbędne są dalsze badania, ten rodzaj terapii jest bardzo obiecujący. Kardiotrofina, która jest kojarzona z patologicznym przerostem mięśnia sercowego, podawana w odpowiednich dawkach może także stać się lekiem stosowanym w niewydolności serca

#### Ularitide

Ularitide jest syntetycznym analogiem urodylatyny, która jest peptydem natriuretycznym produkowanym przez komórki kanalików dystalnych nerki [1]. W kanalikule nerkowym, urodylatyna pełni rolę mediatora parakrynnego oddziałując na NPR – natriuretyczne receptory peptydowe NPR-A, NPR-B oraz NPR-C znajdujące się w sercu, naczyniach oraz nerkach. Oddziałując poprzez cyklazę guanylanową i w konsekwencji zwiększając stężenie komórkowego cGMP, urodylatyna wykazuje szerokie spektrum aktywności [2].

Główne farmakologiczne efekty działania ularitide obejmują wazodylatację, wzmożenie diurezy i natriurezy oraz blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron [5]. W porównaniu do innych egzogennych peptydów natriuretycznych, urodylatyna wykazuje większą stabilność wobec degradacji enzymatycznej, co prowadzi do wydłużenia czasu jej działania [2].

W badaniach na modelach zwierzęcych niewydolności serca ularitide powodował znaczne zwiększenie diurezy i natriurezy wraz z niewielkim wpływem wazodylatacyjnym [3]. Po uzyskaniu tak obiecujących wyników zdecydowano się na badania kliniczne. Wstępne wyniki u zdrowych ochotników wykazały po podaniu tego leku (1, 2, lub 4 µg/kg m.c. *i.v.*) znaczny spadek ciśnienia skurczowego, wzrost GFR oraz sekrecji sodu z moczem. Również badania na pacjentach z przewlekłą niewydolnością serca dostarczyły podobne wnioski. Jednakże u niektórych chorych zanotowano działania niepożądane – tachykardię i niedociśnienie. Faza pierwsza badań SIRIUS przeprowadzona w grupie chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca wykazała pozytywny wpływ tego leku, podawanego dożylnie w dawkach 7,5; 15 i 30 ng/kg/min, na parametry hemodynamiczne pacjentów.

W kolejnej fazie badań – SIRIUS 2 zbadano wpływ ularitide na układ krążenia u chorych z ostrą niewydolnością serca. Po 6 godzinach terapii lekiem podanym dożylnie w dawkach 7,5; 15 i 30 ng/kg/min odnotowano znaczący spadek ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz oporu naczyniowego [3]. Jednakże opublikowane w 2017 roku wyniki badań TRUE-AHF wykazały, że mimo redukcji ciśnienia skurczowego, ularitide nie miał znaczącego wpływu na śmiertelność [4].

Pomimo braku widocznych efektów terapeutycznych, prace nad udoskonaleniem ularitide są wciąż w toku. Jeżeli uda się zoptymalizować działanie oraz wyeliminować działanie niepożądane, jakim jest niedociśnienie, ularitide ma szansę znaleźć się w gronie leków powszechnie używanych w leczeniu niewydolności serca.

### Serelaksyna

Jedną z substancji, z którymi wiąże się szczególne nadzieje w leczeniu niewydolności serca jest relaksyna i jej syntetyczny analog – serelaksyna, o identycznej strukturze oraz podobnym powinowactwie do receptorów RXFP [1].

Naturalnie występująca relaksyna wytwarzana jest w niskim stężeniu podczas ciąży w celu dostosowania

układu krążenia poprzez redukcję oporu obwodowego, wazodylatację, nasilenie GFR oraz przepływu nerkowego. Stymuluje również produkcję NO, EDGF oraz hamuje efekty działania endogennych wazokonstryktorów (endoteliny i angiotensyny II) [5]. Fizjologiczna relaksyna wykazuje zdolność do stymulowania angiogenezy w ranach niedokrwiennych. Liczne badania potwierdzają wpływ relaksyny na zwiększenie przepływu wieńcowego u szczurów, obniżenie oporu obwodowego i zwiększenie podatności naczyniowej. Relaksyna wykazuje także silny dodatni chronotropowy i inotropowy efekt w sercach szczurów, zmniejsza produkcję i odkładanie kolagenu poprzez hamowanie proliferacji fibroblastów [6].

Serelaksyna łączy się z receptorami związanymi z białkami G, znanymi jako receptory białkowe rodziny relaksyny (ang. *relaxin family peptide receptor*; RXFP). Zidentyfikowane zostały dwa główne receptory, RXFP1 oraz RXFP2, które są zlokalizowane w naczyniach nerkowych, naczyniach krążenia systemowego oraz w mózgu i sercu [2]. Regulowane przez białka G szlaki aktywacji syntezy NO oraz wzmożenie produkcji bradykininy składają się na wazodylatacyjne efekty działania relaksyny. Inne skutki działania tego leku takie jak: aktywacja VEGF, metaloproteinaz cytoplazmatycznych, zmiany w macierzy zewnątrzkomórkowej ścian naczyń odpowiadają za przeciwzapalne i przeciwłóknieniowe efekty działania serelaksyny [1]. Stymulacja wielu szlaków powodująca zarówno krótko i długoterminowe oddziaływania na warunki hemodynamiczne może okazać się przełomem w leczeniu niewydolności serca. Jej potencjalne właściwości stały się podstawą do dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem tego leku. Badania pre-RELAX-AHF wykazały poprawę wydolności chorych, zmniejszyły odsetek powtórnej hospitalizacji oraz odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niewydolności nerek po stosowania serelaksyny dożylnie w dawce 30 µg/kg/dzień [2, 5].

Próby kliniczne weryfikujące wyniki otrzymane w badaniu RELAX-AHF wykazały, że tylko 23% pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca spełnia kryteria do leczenia serelaksyną. Natomiast sam lek nie wykazał wystarczającej efektywności w stosunku do innych badań klinicznych dotyczących leczenia ostrej niewydolności serca [6].

Obecnie trwają prace nad kolejną fazą badań nad serelaksyną (RELAX-AHF 2) obejmujące około 6400 pacjentów z ostrą niewydolnością serca, przewlekłą niewydolnością serca i chorobą wieńcową [2].

Celem RELAX-AHF 2 jest ustalenie czy serelaksyna ma istotny wpływ na poprawę stanu pacjentów z ostrą niewydolnością serca, redukcję zgonów z powodów sercowo-naczyniowych, odsetek ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub nerek oraz przeciętną długość hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności krążenia [6].

### Tolwaptan

Tolwaptan to niepeptydowy antagonist receptoru V2 wazopresyny należący do grupy waptanów. Ten podawany doustnie lek powoduje zwiększone wydalanie wody poprzez hamowanie działania wazopresyny na cewki zbiorcze nerki, jednocześnie nie zwiększając utraty elektrolitów z moczem. Powstające wtórnie do niewydolności mięśnia sercowego niedotlenienie tkanek nerki stymuluje zwiększoną retencję płynów poprzez aktywację systemu renina-angiotensyna-aldosteron, a dalej zwiększone uwalnianie wazopresyny [7,8]. Wydzielanie wazopresyny jest także zwiększane przez inne objawy niewydolności serca takie jak: spadek objętości wyrzutowej, odbarczenie baroreceptorów, zwiększone ciśnienie w lewej komorze, pobudzenie receptorów ściany serca. Takie działanie skutkuje zwiększeniem obciążenia, zarówno wstępnego jak i następczego mięśnia sercowego i dalszym pogarszaniem się niewydolności serca [7].

Diuretyki pętlowe są często stosowane w leczeniu niewydolności serca, aby zmniejszać objętość krwi krążącej i obniżyć ciśnienie krwi. Wykazano jednak, że w 30% przypadków ostrej niewydolności serca występuje oporność na te leki. Ponadto stosowanie diuretyków pętlowych może prowadzić do obniżenia stężenia sodu w osoczu, co może zwiększać śmiertelność [8]. Tolwaptan w swoim działaniu zwiększa wydalanie jedynie wody, bez wzrostu usuwania z osocza elektrolitów. Takie działanie może być pożądane u pacjentów, u których rozwinęła się hiponatremia oraz retencja wody w organizmie. Hiponatremia może być niekorzystnym parametrem u pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego [7,9].

Badanie *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST), oceniało skuteczność tolwaptanu, podawanego doustnie w dawce 30 mg na dobę, u pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Oceniano u pacjentów nasilenie występującej duszności. Badanie wykazało znaczące zmniejszenie odczuwania duszności przez pacjentów [10].

Również badanie QUEST (ang. *Qualification of Efficacy and Safety in the study of Tolvaptan in cardiac edema study*) wykazało pozytywne skutki doustnego stosowania tolwaptanu, w dawkach 3,75 mg, 7,5 mg, bądź 15 mg na dobę, u pacjentów z niewydolnością serca [8].

Tolvaptan jest związkiem, który może przyczynić się do polepszenia leczenia i jakości życia pacjentów z niewydolnością serca. Wyniki badań sugerują skuteczność tego leku w niewydolności krążenia.

### Omekamtyw mekarbilu

Jak wykazują badania, leki zwiększające kurczliwość miokardium u pacjentów z niewydolnością krążenia często nie przynoszą oczekiwanych wyników. Powodują one zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia (przez zwiększenie stężenia cAMP), co oprócz zwiększenia siły skurczu powoduje wzrost zapotrzebowanie na tlen. Takie działanie nie jest pożądane u pacjentów z niewydolnością serca. Omekamtyw mekarbilu (OM) jest lekiem zwiększającym kurczliwość kardiomiocytów poprzez aktywację włókien miozyny. Jednocześnie nie zwiększa on zapotrzebowania komórki tlen [1,11].

OM wiąże się z miejscem katalitycznym w łańcuchu miozyny. Nie zostały do końca poznane wszystkie mechanizmy działania tego leku. Wykazano wpływ OM na syntezę ATP podczas skurczu mięśnia. Przesuwa on równowagę między ATP i ADP-P, związanymi przez głowę miozyny, w kierunku formy zhydrolizowanej. Skutkiem tego jest zdolność większej ilości głów miozyny do wiązania się z aktyną [12]. Badania wykazały, że stosowanie OM polepsza funkcję skurczową oraz zwiększa pojemność wyrzutową serca, poprzez zwiększenie skurczowego opróżniania komory. Nie powoduje on również narastania ciśnienia w lewej komorze. Wykazano jednak, że w wysokich dawkach, może prowadzić to do niedotlenienia mięśnia sercowego, w wyniku wydłużającego się skurczu kardiomiocytów [1].

COSMIC-HF (ang. *Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure*) to badania II fazy mające na celu ustalenie farmakokinetyki i dawkowania OM u pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca [13]. Oprócz tego badano bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii. Pod uwagę brano zmiany skurczowego czasu opróżniania komory, pojemności skurczowej, końcowo rozkurczową średnicę lewej komory oraz stężenie peptydów natriuretycznych. Doustna terapia OM, w dawkach

25 mg, bądź 50 mg na dobę, skutkowało wydłużeniem skurczowego czasu opróżniania komory oraz zwiększeniem pojemności wyrzutowej. Jednocześnie zauważono zmniejszenie średnicy lewej komory oraz stężenia peptydów natriuretycznych we krwi pacjentów. Dodatkowo wykazano obniżenie częstotliwości skurczów serca [1,13].

Badania ATOMIC-HR (ang. *Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure*) wykazały częściową skuteczność OM. Lek był dobrze tolerowany przez chorych, jednak badania przeprowadzone w grupie pacjentów leczonych z powodu ostrej niewydolności serca nie potwierdziły skuteczności leku. Ustąpienie duszności wystąpiło jedynie u pacjentów, którzy otrzymywali wysokie dawki OM [1,13].

OM może stanowić ciekawą alternatywę dla leków działających inotropowo dodatnio. Mniejsza liczba występujących działań niepożądanych może sugerować jego przydatność kliniczną, jednak nie wszystkie badania wykazują skuteczność leku. By dokładniej przeanalizować skuteczność OM prowadzone są badania kliniczne III fazy GALACTIC-HF, które zakończą się w 2021 [13].

### Kardiotrofina

Postęp immunologii i badania sposobów komunikacji komórek przy pomocy cytokin mają wpływ nie tylko na udoskonalanie terapii modulujących odporność człowieka, ale także na przeciwdziałanie chorobie niedokrwiennej mięśnia sercowego. Obecny stan wiedzy na temat przekaznictwa sygnałów wskazuje na to, że efekt działania pojedynczej cytokiny może być różny w zależności od warunków, w jakich cytokina ta działa, od jej receptora, a także od działania innych przekazników.

Biorąc pod uwagę dynamicznie rosnący zakres wiedzy o immunologii, mechanizmach powstawania zakrzepów, blaszki miażdżycowej i fizjologicznego bądź patologicznego przerastania komórek mięśnia sercowego, postanowiono zweryfikować czy niektóre z cytokin mogą zapobiec lub zwalczać negatywne skutki choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego. Pośród badanych przekazników znalazła się grupa wywierająca swój wpływ na komórkę poprzez receptory o identycznym łańcuchu  $\beta$  [gp130 (CD130)], do której należą m.in. Il-6 i Il-11. Il-11 jest znana z dwójakiego działania, w zależności od komórki odbierającej sygnał i równoległego wpływu innych cytokin może nasilać odpowiedź zapalną, bądź też hamować nadmierny rozwój zapalenia. Świadczy to o różnorodności

efektów wywieranych przez gp130 na komórkę. Inną substancją działającą także na receptor, w którego skład wchodzi wspomniany łańcuch  $\beta$  jest kardiotrofina 1 (ang. *cardiotrophin 1*; CT-1).

Kardiotrofina wykazuje szczególnie wysoką ekspresję w mięśniu sercowym. Jej oddziaływania z receptorem mogą przyczyniać się do takich patologicznych procesów jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność serca. CT-1 może doprowadzać do powyższych chorób poprzez zmianę transkrypcji NF  $\kappa$ B, a także pobudzenie kinazy fosfatydyloinozytolu. Nie znaczy to jednak, że jej funkcje są wyłącznie negatywne, CT-1 podobnie jak Il-11 może wywierać również działania pozytywne.

Obecnie prowadzone są próby zastosowania CT-1 w terapii niewydolności krążenia, aby zwiększyć zdolności kurczliwe mięśnia sercowego, równocześnie nie prowadząc do patologicznego przerostu włókien. Zdaniem badaczy CT-1 odpowiada przede wszystkim za fizjologiczny przerost mięśnia sercowego i w związku z tym może ograniczyć stopień uszkodzenia serca [14]. Jednym z dowodów przemawiających za tym stwierdzeniem był w pełni odwracalny po odstawieniu CT-1 wzrost na długość kardiomiocytów. Przeciwnieństwem tego procesu był patologiczny i nieodwracalny przerost wywołany agonistami receptorów  $\alpha_1$  adrenergicznych. Nie tylko wyodrębnione kardiomiocyty, ale również całe serce wykazywało pod wpływem CT-1 zmiany podobne do występujących fizjologicznie m.in. u wyczynowych sportowców, w tym także wzrost efektywności mitochondriów i poprawę ukrwienia komórek. Wykazano także znaczną zależność efektów działania CT-1 od kaspazy 3 i VEGF.

Obecny stan badań daje nadzieję, że kardiotrofina okaże się lekiem skutecznym w leczeniu niewydolności serca. Należy jednak pamiętać, że jak dotąd była badana jedynie na modelu zwierzęcym, a największy sukces terapeutyczny osiągnięto w leczeniu nadciśnienia płucnego [14].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ pawand@poczta.onet.pl

**Piśmiennictwo**

1. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure -Where Do They Stand? *Circ J.* 2016;80(9):1882-91.
2. Kumar V, Viau D, Levy P. New Drugs You Are Going to Read About: Serelaxin, Ularitide, TRV027. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2015;3(2): 66-73.
3. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V, et al. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *Eur Heart J.* 2015;36(12):715-23.
4. Packer M, O'Connor C, McMurray J, et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1956-64.
5. Levy P, Laribi S, Mebazaa A. Vasodilators in Acute Heart Failure: Review of the Latest Studies. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2014;2: 126-32.
6. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Rodríguez-Penas D, et al. Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Front Physiol.* 2017;8:599. doi: 10.3389.
7. Vinoda P, Krishnappab V, Chauvinc AM, et al. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res.* 2017;8(3):87-95.
8. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients With Volume Overload. *Circ J.* 2014;78(4):844-52.
9. Kiuchi S, Fujii T, Hisatake S, et al. Experience with long-term administration of tolvaptan to patients with acute decompensated heart failure. *Drug Discov Ther.* 2017;11(3):133-9.
10. Ambrosy AP, Khan H, Udelson JE, et al. Changes in Dyspnea Status During Hospitalization and Postdischarge Health-Related Quality of Life in Patients Hospitalized for Heart Failure: Findings From the EVEREST Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(5). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002458.
11. Tariq S, Aronow WS. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29060-8.
12. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, et al. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun.* 2017;8(1):190. doi: 10.1038/s41467-017-00176-5.
13. Starling RC. Cardiac Myosin Activators for the Treatment of Heart Failure Stop Now or Push Ahead. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(12): 1456-8.
14. Abdul-Ghani M, Suen C, Jiang B, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. *Cell Res.* 2017;27(10):1195-215.