

Serelaksyna — czy mamy przełom w leczeniu ostrej niewydolności serca? Wyniki badania RELAX-AHF

Serelaxin — do we have a breakthrough in acute heart failure therapy?
Results of the RELAX-AHF trial

Mariusz Tomaniak, Łukasz Kołtowski, Krzysztof J. Filipiak, Janusz Kochman, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Ostra niewydolność serca (AHF) jest chorobą o bardzo złym rokowaniu, na którą każdego roku na świecie zapada ponad 15 milionów pacjentów. Mimo wielu prób klinicznych prowadzonych w ostatnich dekadach rokowanie chorych leczonych z jej powodu nie poprawiło się, a w stosowanej farmakoterapii nie wprowadzono poważniejszych zmian. W terapii AHF wciąż brakuje leku, który poprawiałby wyniki odległe, nie zwiększając przy tym w znacznym stopniu ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego czy groźnych arytmii. Serelaksyna, czyli rekombinowana ludzka relaksyna 2, to hormon którego podwyższone wartości obserwuje się we krwi u kobiet w ciąży. Relaksyna, aktywując sprzężony z białkiem G receptor LGR7 (RXFP-1), prowadzi do zwiększonej produkcji tlenu azotu przez komórki śródbłonna. W ten sposób działa naczyniorozszerzająco, zmniejsza opór obwodowy, poprawia pojemność minutową oraz przepływ nerkowy. W badaniu klinicznym II fazy preRELAX-AHF potwierdzono wstępną hipotezę, zgodnie z którą zastosowanie serelaksyny może przynosić korzyści chorym hospitalizowanym z powodu AHF. Kontynuację badań nad potencjalną rolą tego związku w terapii AHF stanowiło badanie RELAX-AHF. Jego wyniki wskazują, że serelaksyna to pierwszy lek w terapii AHF, którego zastosowanie w początkowym okresie hospitalizacji wpływa korzystnie na wyniki odległe. Ta przełomowa cząsteczka zmniejszyła 180-dniową śmiertelność zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i ogólnych wśród pacjentów z AHF. Serelaksyna skutecznie ograniczała także odczuwaną duszność, charakteryzując się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W niniejszym artykule przedstawiono założenia, metodologię oraz wyniki prospektywnego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego RELAX-AHF służącego porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania serelaksyny względem placebo w leczeniu pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 7–15

Słowa kluczowe: serelaksyna, ostra niewydolność serca, postępy farmakoterapii

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Kołtowski
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
SP Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 22 59 92 958, faks: 22 59 91 957
e-mail: lukasz@koltowski.com

ABSTRACT

Acute heart failure (AHF) is a condition with very poor prognosis. More than 15 million people suffer from heart failure worldwide. Although numerous clinical trials have been conducted, prognosis of patients with AHF has not improved over the last decades. There have been no major changes in AHF pharmacotherapy either. In the treatment of AHF there is a lack of a drug that would improve long-term outcomes without a significant increase in the risk of myocardial ischaemia or serious arrhythmias. Serelaxin is a recombinant human relaxin 2. Increased concentrations of this hormone are observed during pregnancy. Relaxin activates a G-protein coupled receptor LGR7 (RXFP-1) and therefore stimulates endothelial nitric oxide production. As a result, it dilates blood vessels and increases arterial compliance, cardiac output and renal blood flow.

A phase 2 preRELAX-AHF trial confirmed the initial hypothesis that patients hospitalized for AHF may benefit from receiving serelaxin. Further research into the potential role of this compound in the treatment of AHF was performed in the RELAX-AHF study. Its results indicate that serelaxin is the first drug applied in the early treatment of AHF that improves long-term prognosis. This breakthrough molecule reduced cardiovascular and all-cause death at 180 days in AHF patients. Serelaxin was also effective at reducing dyspnoea and proved to be well tolerated and safe. In the article, the hypotheses, methods and results of the prospective, double-blind, randomized controlled RELAX-AHF trial comparing efficacy and safety of serelaxin with placebo in patients hospitalized for AHF are presented.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 7–15

Key words: serelaxin, acute heart failure, progress in pharmacotherapy

WPROWADZENIE

Ostra niewydolność serca (AHF, *acute heart failure*) jest chorobą o bardzo złym rokowaniu, na którą każdego roku na świecie zapada ponad 15 milionów pacjentów, w tym około 3,5 miliona w Europie i Stanach Zjednoczonych [1, 2]. To najczęstsza przyczyna hospitalizacji u osób powyżej 65. roku życia [2]. Mimo wielu prowadzonych prób klinicznych w ostatnich dekadach rokowanie chorych leczonych z jej powodu nie poprawiło się, a w stosowanej farmakoterapii nie wprowadzono poważniejszych zmian. W terapii AHF wciąż brakuje leku, który poprawiałby wyniki odległe, nie zwiększając przy tym w znacznym stopniu ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego czy groźnych arytmii. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych związków, których zastosowanie miałyby korzystny wpływ na długoterminowe rokowanie pacjentów.

Serelaksyna (cząsteczka RLX 030), czyli rekombinowana ludzka relaksyna 2, to hormon, którego podwyższone wartości obserwuje się we krwi u kobiet w ciąży. Stężenie hormonu wzrasta w tej grupie w odpowiedzi na zwiększające się obciążenie układu sercowo-naczyniowego. Naczyniorozszerzające działanie relaksyny zależy od aktywacji sprzężonego z białkiem G receptora LGR7 (RXFP-1) [3].

Natychmiastowy efekt wazodylatacyjny relaksyny wiąże się z aktywacją śródbłonkowej frakcji syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*). Natomiast długoterminowa wazodylatacja naczyń związana z jej działaniem jest wynikiem bardziej złożonego procesu prowadzącego do zwiększenia aktywności dwóch typów metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej — żelatynazy A oraz żelatynazy B. Enzymy te biorą udział w przekształcaniu olbrzymiocząsteczkowej endoteliny w postać endoteliny 1-32, która pobudza śródbłonkową frakcję receptora typu B dla endoteliny (ETBR, *endothelin receptor type B*), prowadząc do zależnego od tlenu azotu rozkurczu naczyń [4–6]. W konsekwencji relaksyna zmniejsza opór obwodowy, poprawia pojemność minutową oraz przepływ nerkowy [7]. Wykazuje zatem wiele działań pożądaných w organizmie pacjentów z AHF. W związku z tym pojawiła się hipoteza, że zastosowanie serelaksyny może przynosić korzyści chorym hospitalizowanym z powodu AHF, którą wstępnie pozytywnie zwerifikowano w badaniu klinicznym II fazy preRELAX-AHF [8]. Kontynuację badań nad potencjalną rolą tego związku w terapii AHF stanowiło badanie RELAX-AHF (*A study of serelaxin versus placebo in AHF*). Opublikowane w styczniu 2013 roku w „The Lancet” wyniki badania wskazują, że

serelaksyna to pierwszy lek w terapii AHF, którego zastosowanie w początkowym okresie hospitalizacji wpływa korzystnie na wyniki odległe [9]. Na tegorocznym zjeździe Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w Amsterdamie zaprezentowano nową analizę wyników badania RELAX-AHF dotyczącą skuteczności serelaksyny w poszczególnych podgrupach pacjentów włączonych do badania, którą we wrześniu 2013 roku opublikowano w „*European Heart Journal*” [10]. Skuteczność i możliwa rola serelaksyny w farmakoterapii AHF wciąż stanowią szeroko dyskutowane zagadnienie, warto zatem przyrzeć się bliżej związanej z nią próbie klinicznej RELAX-AHF.

METODOLOGIA BADANIA RELAX-AHF

Badanie RELAX-AHF to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, służące porównaniu skuteczności serelaksyny względem placebo w leczeniu pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF. W badaniu wzięło udział 96 ośrodków z 11 krajów. Włączono do niego pacjentów z AHF zgłaszających się w ciągu 16 godzin od pojawienia się spoczynkowej bądź występującej przy minimalnych wysiłkach duszności. Kryteria kwalifikujące do badania obejmowały ponadto: potwierdzony radiologicznie zastój w krążeniu płucnym, zwiększone stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) do wartości co najmniej 350 ng/l lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) do wartości co najmniej 1400 ng/l, łagodną bądź umiarkowaną niewydolność nerek (wartość wskaźnika szacowanej filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 30–75 ml/min/1,73 m²), ciśnienie skurczowe wyższe niż 125 mm Hg oraz dotychczasowe leczenie dożylnie furosemidem lub innym diuretykiem pętlowym w dawce co najmniej 40 mg. Z badania wyłączono pacjentów leczonych w momencie kwalifikacji innymi lekami niż diuretyki pętłowe (z wyjątkiem nitrogliceryny zastosowanej dożylnie w dawce ≤ 0,1 mg/kg/h przy ciśnieniu skurczowym > 150 mm Hg) oraz pacjentów, u których zastosowano mechaniczne wspomaganie funkcji lewej komory. Wśród kryteriów wykluczenia znalazły się także: objawy czynnej infekcji, istotna wada zastawkowa, towarzysząca choroba płuc, AHF w przebiegu arytmii, ostry zespół wieńcowy rozpoznany w ciągu 45 dni poprzedzających kwalifikację oraz stężenie troponiny 3-krotnie przekraczające górną granicę normy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie duszności ocenionej na podstawie analogowej skali wizualnej (VAS, *visual analogue scale*) o zakresie 0–100 mm w czasie 5 dni od przyjęcia. W celu porównania efektu obu strategii w czasie posłużono się wyliczonym polem pod krzywą (AUC, *area under curve*). Drugim pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie duszności określone jako umiarkowane lub znaczne według 7-stopniowej skali Likerta. Nasilenie objawów oceniano w 6., 12., 24. godzinie oraz w 2., 3., 4., 5. i 14. dobie od przyjęcia. Do drugorzędowych punktów końcowych należały liczba dni poza szpitalem oraz częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca bądź niewydolności nerek w czasie 60 dni od przyjęcia. Ponowną hospitalizację zdefiniowano jako hospitalizację w trybie przyspieszonym trwającą co najmniej 24 godziny. Pacjentów objęto obserwacją w okresie 180 dni z oceną śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogólnych jako dodatkowym predefiniowanym punktem końcowym.

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 1161 pacjentów, których losowo przydzielono do grup otrzymujących serelaksynę (n = 581) lub placebo (n = 580). Wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Analiza wyników wykazała, że zastosowanie serelaksyny istotnie ograniczało duszność ocenianą na podstawie AUC VAS (448 mm/h, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 120–775; p = 0,007) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Łagodna poprawa była widoczna już po 6 godzinach i utrzymywała się podczas kolejnych 5 dni (ryc. 1). Nie osiągnięto istotnego statystycznie zmniejszenia duszności ocenianej za pomocą skali Likerta (umiarkowane bądź znaczne ustąpienie duszności wystąpiło u 156 pacjentów, tj. 27%, leczonych serelaksyną oraz u 150 pacjentów, tj. 26%, przyjmujących placebo; p = 0,70). Na uwagę zasługuje jednak fakt, że chociaż nie osiągnięto drugiego pierwszorzędownego punktu końcowego w ciągu pierwszych 24 godzin terapii, to pacjenci przyjmujący serelaksynę zgłaszali ograniczenie nasilenia duszności wcześniej niż pozostali chorzy otrzymujący jedynie podstawowe leczenie i placebo (p = 0,002).

Leczenie serelaksyną nie zwiększało liczby dni poza szpitalem w okresie 60 dni od przyjęcia (serelaksyna — 48,3, odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 11,6; placebo — 47,7 SD 12,1; p = 0,37). Nie zaobserwowano również zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn

Tabela 1. Wyściowa charakterystyka badanej populacji (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej RELAX-AHF [9])

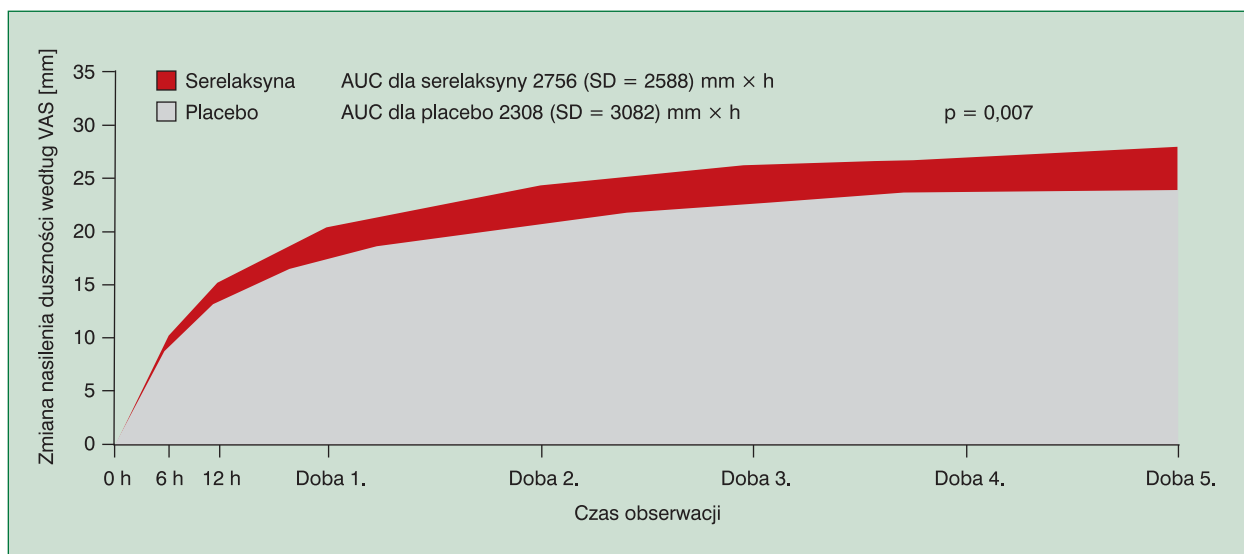
Parametr	Placebo (n = 580)	Serelaksyna (n = 581)	Parametr	Placebo (n = 580)	Serelaksyna (n = 581)
Wiek (lata)	72,5 ± 10,8	71,6 ± 11,7	Choroba niedokrwien- na serca (%)	53	51
Płeć męska (%)	62	63	Stymulator serca (%)	10	11
Rasa biała (%)	95	94	Stymulacja dwukomorowa (%)	9	10
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	29,5 ± 6,1	29,1 ± 5,3	ICD (%)	13	14
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	142,1 ± 17,0	142,2 ± 16,2	AF/AFI (%)	53	51
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	81,7 ± 13,2	82,2 ± 14,2	Astma/COPD (%)	15	16
Częstość pracy serca (uderzenia/min)	80,4 ± 14,9	78,9 ± 15,0	Cukrzyca (%)	47	48
Częstość oddechów (oddechy/min)	22,0 ± 4,6	21,8 ± 4,6	Przyjmowane leki		
Hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatniego roku (%)	31	37	Inhibitor ACE (%)	55	54
Liczba hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatniego roku	1,5 ± 1,1	1,7 ± 1,5	Sartan (%)	17	15
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	38,6 ± 14,3	38,7 ± 14,8	Beta-adrenolityk (%)	70	67
Niewydolność serca wg NYHA (%):			Antagonista aldosteronu (%)	30	33
• klasa I	3	3	Glikozydy nasercowe (%)	19	21
• klasa II	33	38			
• klasa III	47	44			
• klasa IV	17	14			
Nadciśnienie tętnicze (%)	88	85	Dożylne diuretyki pętlowe (%)	100	99
Hiperlipidemia (%)	54	52	Czas od przyjęcia do randomizacji (h)	7,9 ± 4,7	7,8 ± 4,6
Udar mózgu (%)	14	13	Dożylne azotany przed randomizacją (%)	7	7
Palenie tytoniu (%)	14	12	NT-proBNP [ng/l]	5003 (4633–5404)	5125 (4772–5506)
Miażdżycza tętnic obwodowych (%)	14	13	Troponina T [μg/l]	0,036 (0,034–0,039)	0,034 (0,042–0,037)
Niedomykalność mitralna (%)	31	31	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	53,3 ± 12,9	53,7 ± 13,1

ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) — implantowalny kardiowerter-defibrylator; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; AFI (*atrial flutter*) — trzepotanie przedsionków; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; NYHA — *New York Heart Association*; NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

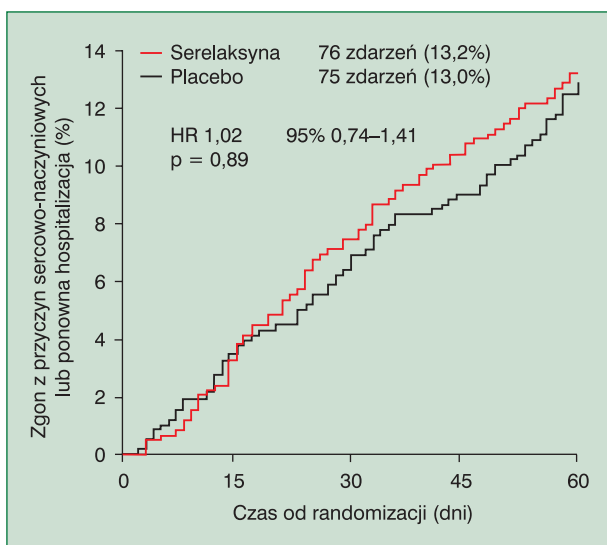
sercowo-naczyniowych ani liczby ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub niewydolności nerek w ciągu 60 dni od przyjęcia w grupie otrzymującej serelaksynę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (ryc. 2). Wśród chorych leczonych serelaksyną wystąpiło 19 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz odnotowano 60 ponownych hospitalizacji, natomiast w grupie otrzymującej placebo — 27 zgonów oraz 50 ponownych hospitalizacji.

Wczesne zaostrzenia niewydolności serca (w ciągu pierwszych 14 dni hospitalizacji) występowały o 30% rzadziej w grupie leczonej serelaksyną ($p = 0,02$). Grupa ta charakteryzowała się również krótszym o 0,9 dnia ($p = 0,04$) czasem hospitalizacji oraz o 0,4 dnia krótszym pobytem na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej ($p = 0,03$) w odniesieniu do grupy przyjmującej placebo.

Szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że serelaksyna zmniejszała o 37% 180-dniową śmiertelność

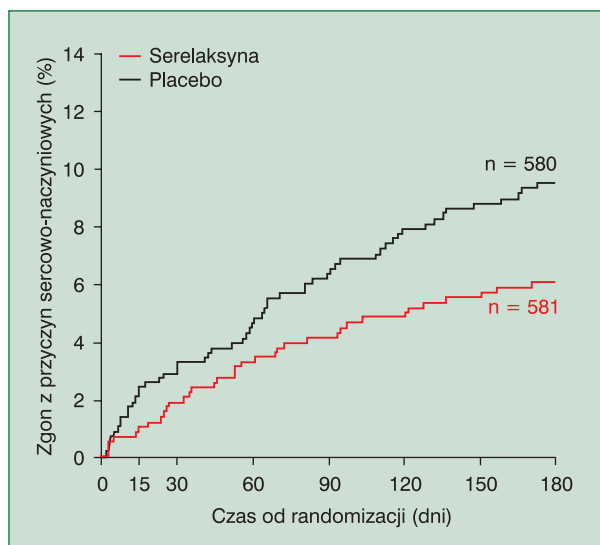


Rycina 1. Zmiana nasilenia duszności (pierwszorzędowy punkt końcowy) w czasie pierwszych 5 dni hospitalizacji wyrażona za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*). Dla obu strategii przedstawiono wyliczone średnie pola pod krzywą (AUC, *area under curve*); SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej RELAX-AHF [9])



Rycina 2. Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych albo ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub niewydolności nerek w ciągu trwającej 60 dni obserwacji (drugorzędowy punkt końcowy); HR (*hazard ratio*) — iloraz zagrożeń; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej RELAX-AHF [9])

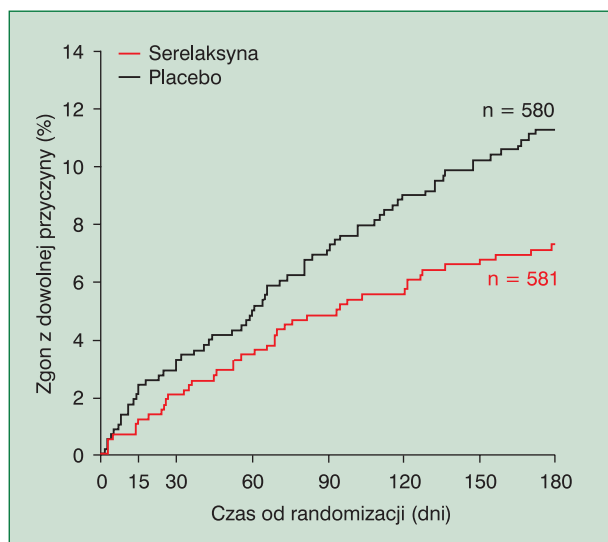
z przyczyn sercowo-naczyniowych (serelaksyna — 35, placebo — 55, iloraz zagrożeń [HR, *hazard ratio*] 0,63, 95-proc. CI 0,41–0,96; $p = 0,028$). Krzywe Kaplana-Meiera, przedstawiające śmiertelność w obu grupach, rozdzieliły się już 5. dnia i przebiegały rozbieżnie do 180. dnia obserwacji (ryc. 3). Analiza śmiertelności całkowitej w okresie



Rycina 3. Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej RELAX-AHF [9])

180 dni również wykazała redukcję śmiertelności o 37% w grupie leczonej serelaksyną, w której zmarło 42 pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej placebo — 65 pacjentów (HR 0,63, 95-proc. CI 0,43–0,93; $p = 0,02$) (ryc. 4).

W grupie otrzymującej serelaksynę wykazano statystycznie obniżenie ciśnienia skurczowego rzędu 4–6 mm Hg w trakcie infuzji leku i w ciągu 24 godzin po tym fakcie. W grupie tej, z powodu niskich wartości ciśnienia tętniczego, częściej potrzebna była



Rycina 4. Czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej RELAX-AHF [9])

modyfikacja dawki stosowanego leku (167 pacjentów, tj. 29%, *v.* 103 pacjentów, tj. 18%, w grupie przyjmującej placebo; $p < 0,0001$) oraz wcześniejsze odstawienie leku (107 pacjentów, tj. 19%, *v.* 71 pacjentów, tj. 12%, w grupie przyjmującej placebo; $p < 0,0001$). Zgodnie z protokołem badania wlew leku przerywano, gdy ciśnienie skurczowe osiągało wartości poniżej 100 mm Hg lub gdy pojawiały się poważne działania niepożądane związane z niskim ciśnieniem tętniczym albo klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W większości przypadków po odstawieniu leku wartości ciśnienia tętniczego normalizowały się samoistnie. Jednak w 19 przypadkach (12%) w grupie leczonej serelaksyną, w porównaniu z 9 przypadkami (8%) dotyczącymi grupy otrzymującej placebo, potrzebne było zastosowanie dodatkowego leczenia. Nie obserwowano zjawiska nadciśnienia z odbicia po odstawieniu leku (serelaksyna — 5, tj. 1%, placebo — 18, tj. 3%; $p = 0,006$). Ponadto występujące działania niepożądane związane z niedociśnieniem w ciągu pierwszych 5 dni od podania serelaksyny były dość rzadkie i porównywalne w obu grupach (serelaksyna — 38, tj. 5%, placebo — 25, tj. 4%; $p = 0,78$). Zawarte w protokole zasady dostosowania dawki bądź odstawienia leku zależnie od wartości ciśnienia tętniczego skutecznie zatem ograniczyły działania niepożądane serelaksyny związane z jej działaniem przeciwnadciśnieniowym.

Badanie RELAX-AHF wskazuje także na korzystny wpływ serelaksyny na funkcję nerek w AHF. Upośledzenie funkcji nerek występowało u 32 pacjentów (6%)

leczonych serelaksyną oraz u 51 pacjentów (9%) otrzymujących placebo ($p = 0,03$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wśród wniosków płynących z analizy wyników badania RELAX-AHF najistotniejszy wydaje się fakt, że serelaksyna obniżyła o 37% ryzyko zgonu zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i ogólnych w obserwacji trwającej 6 miesięcy. Z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej placebo zmarło 9,5%, natomiast w grupie przyjmującej serelaksynę — 6,0% ($p = 0,028$). W ciągu 6 miesięcy zastosowanie 48-godzinne wlewu serelaksyny u 29 pacjentów przełożyło się na jedno dodatkowo uratowane życie. Jest to pierwszy lek w terapii AHF od ponad 20 lat, który przynosi korzyści w średnioterminowej obserwacji. Badane w ostatnich latach związki tj. levosimendan (REVIVE 1, REVIVE 2, SURVIVE [11–13]), nesiritid (VMAC, ASCEND-HF [14, 15]), rolofillina (PROTECT [16]), tezosentan (VERITAS [17]), tolvaptan (EVEREST [18]) omekantiv mekarbilu (ATOMIC-AHF [19]) nie spełniły związanych z nimi oczekiwań, nie prowadząc do osiągnięcia zaplanowanych punktów końcowych bądź ograniczając objawy przy zwiększeniu ryzyka arytmii komorowych i nadkomorowych, objawowego niedociśnienia czy wcześniejszego zgonu. Mimo że niektóre z nich zarejestrowano w terapii AHF (milrinon oraz nesiritid w Stanach Zjednoczonych, levosimendan w części krajów europejskich), to wciąż budzą obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Żaden z nich nie poprawia rokowania chorych w dłuższej obserwacji, pozostawiając śmiertelność w AHF na wciąż wysokim poziomie szacowanym na 10–20% w ciągu pół roku [20–22]. Podstawę leczenia AHF stanowią niezmiennie diuretyki pętlowe, dla których wciąż brakuje alternatywy. Dlatego tak duże nadzieje i szeroką dyskusję wzbudziły wyniki omawianej próby klinicznej.

Wpływ serelaksyny na odległe wyniki leczenia badacze tłumaczą, opierając się na hipotezie, zgodnie z którą każde zaostrzenie niewydolności serca (HF, *heart failure*) wywołuje uszkodzenia narządowe prowadzące do częstszych hospitalizacji i wcześniejszego zgonu. Serelaksyna, ograniczając objawy AHF oraz zmniejszając częstość zaostrzeń HF, nie tylko wiązała się z ulgą dla chorego, ale — chroniąc najważniejsze dla życia narządy — mogła jednocześnie poprawiać długoterminowe rokowanie.

Jako główne ograniczenie badania autorzy wskazują fakt, że przeprowadzono je w nie w pełni reprezentatywnej dla populacji chorych z AHF grupie pacjentów.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia możliwych działań niepożądanych serelaksyny związanych z niedociśnieniem za kryterium włączenia przyjęto ciśnienie skurczowe równe lub wyższe od 125 mm Hg. W rezultacie badana grupa charakteryzowała się średnim ciśnieniem skurczowym wynoszącym 142 mm Hg, które było wyższe niż w innych badaniach dotyczących farmakoterapii AHF (VERITAS — 131 mm Hg [17], ASCEND-HF — 124 mm Hg [15], DOSE — 120 mm Hg [23]). Cecha ta mogła się wiązać z wyjściowo niższym ryzykiem zgonu w przebiegu AHF niezależnie od podania serelaksyny. Autorzy zaznaczają jednak, że w badaniu RELAX-AHF pacjenci byli kwalifikowani wcześniej niż we wspomnianych badaniach (średnio po 7,8 h od przyjęcia do szpitala), dlatego bezpośrednie porównania chorych pod względem wartości wyjściowego ciśnienia tętniczego nie są wskazane. Z badania wykluczeni byli ponadto chorzy z ostrymi stanami, które często stanowią pierwotną przyczynę AHF lub powód zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca tj. ostre zespoły wieńcowe, zapalenia płuc bądź inne infekcje układowe. Z tego powodu otrzymane wyniki mogą nie mieć prostego przełożenia na całą populację chorych z AHF.

Należy także podkreślić, że badanie RELAX-AHF nie było pierwotnie ukierunkowane na ocenę śmiertelności. W pierwszym rzędzie skupiono się na ocenie skuteczności leczenia objawów HF oraz częstości ponownych hospitalizacji. Ocena śmiertelności 180-dniowej natomiast stanowiła dodatkowy predefiniowany punkt końcowy. Ponadto w omawianej próbie klinicznej zarejestrowano niewielką liczbę zgonów (90 z przyczyn sercowo-naczyniowych, 107 z przyczyn ogólnych). Dalsze wątpliwości dotyczące wpływu serelaksyny na długoterminowe rokowanie wiążą się również z zaobserwowanym brakiem korzyści w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W obserwacji trwającej 60 dni serelaksyna powodowała zwiększenie liczby ponownych hospitalizacji. Autorzy w dyskusji podkreślają jednak, że w badanej populacji znaczną część stanowili pacjenci ze świeżo rozpoznaną AHF, co stanowi niezależny czynnik zwiększający częstość wczesnych ponownych hospitalizacji [24]. Zwiększona liczba ponownych hospitalizacji mogła być także wynikiem wpływu serelaksyny na zmniejszenie śmiertelności. Uzasadniona jednak wydaje się kolejna próba kliniczna ze szczególnym uwzględnieniem oceny śmiertelności, w której zostaną przeanalizowane także nieobjęte niniejszym badaniem sytuacje kliniczne, na przykład AHF przebiegająca z niskim ciśnieniem tętniczym.

Trudnym zagadnieniem pozostaje także obiektywna ocena subiektywnego objawu, jakim jest duszność. Badacze próby klinicznej RELAX-AHF zdecydowali się na jej ilościową ocenę na podstawie VAS AUC wykorzystywanej wcześniej w badaniach preRELAX-AHF oraz VERITAS [17]. Narzędzie to ma jednak pewne ograniczenia, gdyż mimo przeprowadzonych badań wciąż nie ustalono minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odczuwaniu duszności wyrażanej za jego pomocą [25, 26]. Wykazano natomiast, że na dokładność oceny zmian nasilenia duszności przy użyciu VAS niezależny wpływ ma także wyjściowe nasilenie duszności [25, 26]. Zastanawiający jest fakt, że u chorych przyjmujących serelaksynę nie wykazano zmniejszenia nasilenia odczuwanej duszności ocenionej z użyciem skali Likerta, tak jak w przypadku oceny za pomocą VAS AUC. Nie ulega jednak wątpliwości, że pacjenci przyjmujący serelaksynę wymagali mniejszej podaży dożylnych leków diuretycznych oraz leków wazoaktywnych.

Pacjenci z AHF nie stanowią homogennej grupy; różnią się pod względem wielu cech klinicznych, co może niezależnie wpływać na ich rokowanie i odpowiedź na zastosowane leczenie. W celu oceny skuteczności serelaksyny w obrębie różnych podgrup chorych z AHF dokonano ponownej analizy wyników badania RELAX-AHF [10]. Nie wykazano różnic między analizowanymi podgrupami w zakresie wpływu serelaksyny na pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe. W grupie przyjmującej serelaksynę zaobserwowano jednak większą redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów starszych niż 75-letni ($p = 0,0337$), bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca w wywiadzie w ostatnim roku ($p = 0,0119$), nieprzyjmujących beta-adrenolityków w momencie przyjęcia ($p = 0,0432$), z odsetkiem limfocytów we krwi obwodowej nieprzekraczającym 12% ($p = 0,0137$) oraz z eGFR poniżej 50 ml/min/m² ($p = 0,0319$). Podobne wyniki uzyskano także w odniesieniu do obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych w wyżej wymienionych podgrupach. Wśród ograniczeń przedstawionej analizy należy jednak wymienić bardzo dużą liczbę podgrup ($n = 23$) w stosunku do badanej populacji ($n = 1161$), niewielką liczbę zarejestrowanych zgonów oraz fakt, że nie każda z analizowanych podgrup była predefiniowana.

O dużym potencjale serelaksyny jako nowego leku w AHF świadczy także fakt, że w czerwcu 2013 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), na podstawie analizy wyników

omawianego badania, przyznała serelaksynie status terapii przełomowej, dzięki czemu jej rejestracja będzie prowadzona w trybie przyspieszonym. Ponowna ocena skuteczności tego leku trwa obecnie w badaniu RELAX-AHF 2, w którym analizą ma być objętych ponad 6000 pacjentów. Celem tego nowego badania jest określenie 180-dniowej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

Trwają także badania nad skutecznością serelaksyny w terapii przewlekłej niewydolności serca, są jednak znacznie mniej zaawansowane niż w AHF. Zaprezentowane podczas kongresu *Heart Failure Society of America 2013 Scientific Meeting* wyniki niewielkiego badania (n = 65) wykazały, że serelaksyna stosowana u osób z przewlekłą niewydolnością serca w II lub III klasie według NYHA powodowała zwiększenie przepływu osocza przez nerki, pozostając bez wpływu na wielkość filtracji kłębuszkowej, wartości ciśnienia skurczowego, klirens kreatyniny czy wydalanie sodu [27].

W rozwoju nowych metod farmakoterapii AHF mają swój wkład również polscy naukowcy. Jednym z badaczy próby klinicznej RELAX-AHF jest profesor Piotr

Ponikowski (Wrocław), który na konferencji Asocjacji ds. Intensywnej Opieki Kardiologicznej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego *Acute Cardiac Care 2012* zaprezentował wstępne wyniki badania. Jest także pierwszym autorem artykułu opisującego metodologię powyższej próby klinicznej [28].

PODSUMOWANIE

Serelaksyna to lek skutecznie ograniczający objawy AHF, a co najważniejsze, pierwszy od wielu lat związek, którego zastosowanie na wczesnym etapie leczenia przelożyło się na średnioterminowe rokowanie. Może zatem stanowić przełom w terapii AHF, zanim jednak wejdzie do codziennej praktyki, konieczne są dalsze badania nad jej skutecznością w szerszej grupie pacjentów. Toczące się obecnie badanie RELAX-AHF 2, którego zakończenie zaplanowano na 2016 rok, prawdopodobnie będzie stanowiło ostateczne potwierdzenie skuteczności serelaksyny w wydłużaniu życia pacjentów z AHF.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
- Hsu S.Y., Nakabayashi K., Nishi S. i wsp. Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science* 2002; 25: 637–638.
- Dschietzig T., Bartsch C., Richter C. i wsp. Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist: attenuation of endothelin-1-mediated vasoconstriction by stimulation of endothelin type-B receptor expression via ERK-1/2 and nuclear factor-kappaB. *Cir. Res.* 2003; 92: 32–40.
- Conrad K.P. Unveiling the vasodilatory actions and mechanisms of relaxin. *Hypertension* 2010; 56: 2–9.
- Palacios B., Lim S.L., Pang C.C. Endothelin ET(B) receptors counteract venoconstrictor effects of endothelin-1 in anesthetized rats. *Life Sci.* 1998; 63: 1239–1249.
- Teichman S.L., Unemori E., Dschietzig T. i wsp. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2009; 14: 321–329.
- Metra M., Teerlink J.R., Felker G.M. i wsp. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 1130–1139.
- Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. i wsp. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29–39.
- Metra M., Ponikowski P., Cotter G. i wsp. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3128–3136.
- Johansson S., Apajasalo M., Sarapohja T. i wsp. Effect of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in the REVIVE I study. *Crit. Care* 2004; 8 (supl. 1): 88.
- Cleland J.G., Freemantle N., Coletta A.P., Clark A.L. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8: 105–10.
- SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891.
- VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–1540.
- Gottlieb S.S., Stebbins A., Voors A.A. i wsp. Effects of nesiritide and predictors of urine output in acute decompensated heart failure: results from ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 1177–1183.
- Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. i wsp. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1419–1428.
- McMurray J.J., Teerlink J.R., Cotter G. i wsp. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 298: 2009–2019.
- Konstam M.A., Gheorghide M., Burnett J.C. i wsp. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
- Cleland J.G., Teerlink J.R., Senior R. i wsp. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676–683.
- Gheorghide M., Zannad F., Sopko G. i wsp. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958–3968.

21. Solomon S.D., Dobson J., Pocock S. i wsp. Candesartan in heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482–1487.
22. Abrahamsson P., Swedberg K., Borer J.S. i wsp. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 885–891.
23. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. i wsp. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 797–805.
24. Au A.G., McAlister F.A., Bakal J.A. i wsp. Predicting the risk of unplanned readmissions or death within 30 days of discharge after a heart failure hospitalization. *Am. Heart J.* 2012; 164: 365–372.
25. Ander D.S., Aisiku I.P., Ratcliff J.J., Todd K.H., Gotsch K. Measuring the dyspnoea of decompensated heart failure with visual analog scale: how much improvement is meaningful? *Congest. Heart Fail.* 2004; 10: 188–191.
26. Mebazaa A., Pang P.S., Tavares M. i wsp. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur. Heart J.* 2010; 31 832–31 841.
27. Voors A.A. Renal hemodynamic effects of serelaxin in patients with chronic heart failure: main results of a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *HFSA* 2013; abstrakt A2202.
28. Ponikowski P., Metra M., Teerlink J.R. i wsp. Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am. Heart J.* 2012; 163: 149–155.