

Serelaksyna – nowe nadzieje w terapii ostrej niewydolności serca

Serelaxin – new hopes in therapy of acute heart failure

Magdalena Wirtek, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Niewydolność serca jest jednym z najczęstszych problemów współczesnej kardiologii. Ostra niewydolność serca (ONS) jest stanem zagrożenia życia i wymaga szybkiego wdrożenia terapii. Obowiązujące zalecenia od dawna opierają się na grupach leków, dla których nie ma dowodów na poprawę rokowania w ONS. Z nowym lekiem, serelaksyną, analogiem fizjologicznie występującego polipeptydu relaksyny 2, łączy się obecnie duże nadzieje w ONS. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badania klinicznego RELAX-AHF, które jest największym dotychczas przeprowadzonym badaniem z tym lekiem.

Słowa kluczowe: ostra niewydolność serca, serelaksyna

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 27–32)

Wstęp

Niewydolność serca (NS) jest powszechnym i rosnącym problemem w codziennej praktyce lekarskiej. Jest wiele czynników wywołujących ostrą niewydolność serca (ONS) lub powodujących dekompensację NS. Do najczęstszych należą: wzrost obciążenia wstępnego i/lub następczego lewej komory, ciężkie zaburzenie jej funkcji skurczowej i/lub rozkurczowej, arytmie, niedokrwienie mięśnia sercowego, infekcje [1, 2].

Ostrą niewydolność serca określa się jako stopniowe lub nagłe pojawienie się nowych lub nasilenie dotychczas istniejących objawów NS. Stan ten, będący zagrożeniem życia, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów, głównie nerek i serca, i wymaga szybkiego wdrożenia terapii. Jest to jedna z częstszych przyczyn przyjęcia do szpitala, szczególnie osób starszych. O ile w przewlekłej NS wytyczne dotyczące farmakoterapii opierają się głównie

na dowodach z badań naukowych, o tyle w ONS, pomimo podejmowanych na przestrzeni lat prób modyfikacji schematów farmakoterapii i jej intensyfikacji (tab. 1), w dalszym ciągu postępowanie obejmuje następujące grupy leków: diuretyki, leki rozszerzające naczynia, leki działające inotropowo dodatnio i wazopresory, dla których nie ma dowodów na poprawę rokowania chorych w ONS [1, 3].

Rokowanie w ONS jest niepomyślne. Szacuje się, że około 30% pacjentów jest ponownie hospitalizowanych, a 10% umiera w ciągu 60–90 dni od hospitalizacji [4, 5]. Dotychczas przeprowadzone badania dotyczące ONS nad następującymi lekami: milrinonem [6], tolwaptanem [7], tezosentanem [8], rolofylliną [9], levosimendanem [10], nesiritidem [11] nie przyniosły oczekiwanych wyników głównie w aspekcie poprawy rokowania. Stąd ciągłe poszukiwania leku, który w ONS okazałby się „złotym środkiem”, niezależnie od czynnika wyzwalającego.

Tabela 1. Wykaz dotychczasowych badań nad nowymi lekami stosowanymi w ostrej niewydolności serca

Nazwa badania	Badana grupa	Interwencja	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Znaczący efekt
OPTIME-CHF [6]	951 pacjentów z zaostrzeniem NS	Dożylna podaż milrinonu v. placebo przez 48 h	Długość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	Brak
EVEREST [7]	4133 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS	Tolwaptan 30 mg 1 raz na dobę v. placebo przez 60 dni	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i zgony z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu NS	Brak
VERITAS [8]	1448 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS	Dożylna podaż tezosentanu v. placebo przez 24–72 h	Zmiana nasilenia duszności, zgon lub pogorszenie NS w ciągu 7 dni	Brak
PROTECT [9]	2033 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS	Dożylna podaż rolofylliny v. placebo do 3 dni	Łączna ocena przeżycia, stopnia NS i funkcji nerek	Brak
SURVIVE [10]	1327 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS	Dożylna podaż lewosimendanu v. dobutaminy	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni	Brak
ASCEND-HF [11]	7141 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS	Dożylna podaż nesiritidu v. placebo przez 24 h do 7 dni	Zmiana nasilenia duszności i zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 30 dni lub hospitalizacja z powodu NS	Brak

ONS – ostra niewydolność serca; NS – niewydolność serca

Serelaksyna

Pogłębianie wiedzy o procesach zachodzących w ONS pozwoliło dokładniej poznać złożone interakcje między sercem, nerkami, niedokrwieniem narządowym i włóknieniem oraz naczyniami krwionośnymi i mediatorami procesów zapalnych. Stanowiło to punkt wyjścia do porównania zmian zachodzących w ONS (głównie gromadzenia płynów, przeciążenia serca, zmian w funkcjonowaniu nerek) ze zjawiskami w I trymestrze ciąży, związanymi z mechanizmami adaptacyjnymi: wzrostem frakcji wyrzutowej, obniżeniem obwodowego oporu naczyniowego, zwiększeniem podatności naczyń krwionośnych i wzrostem przepływu krwi przez nerki [12]. Za powyższe mechanizmy u ciężarnych odpowiada fizjologiczny polipeptyd – relaksyna, po raz pierwszy opisany w 1926 roku przez Fredericka Hisaw [13]. Impulsem do syntezy i wykorzystania analogu relaksyny – serelaksyny jako modulatora funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz nerek był fakt uzyskania korzystnych efektów w grupie mężczyzn, którym podano relaksynę [14].

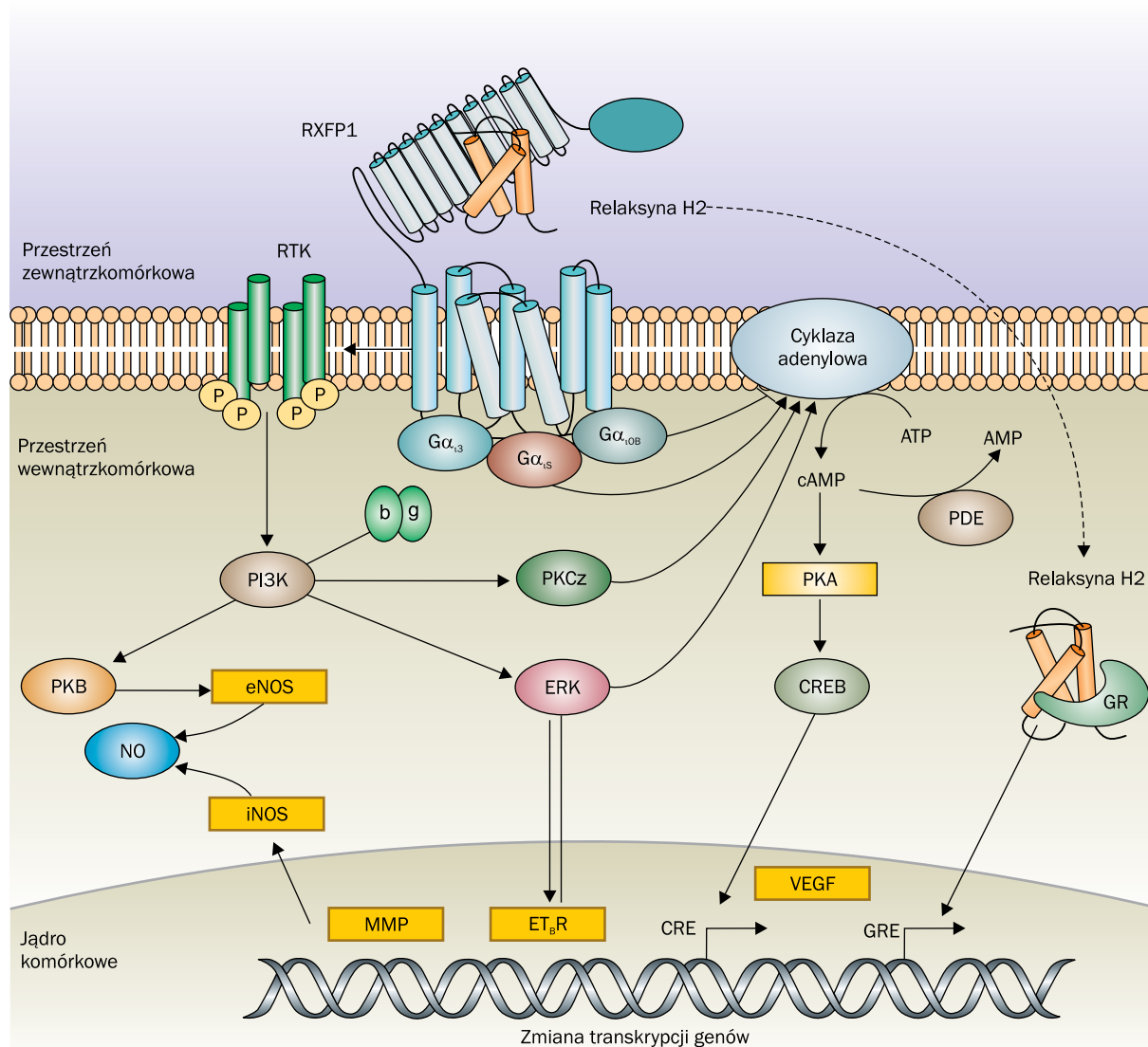
Serelaksyna jest rekombinowaną formą ludzkiej relaksyny 2. Wiąże się z jej receptorami RXFP1 (*relaxin family peptide receptor 1*) i RXFP2 (*relaxin family peptide receptor 2*), uruchamiając kaskadę procesów wewnątrzkomórkowych (ryc. 1). Końcowe efekty są skutkiem uruchomienia poprzez białko G różnych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywanych. Jednak nie dochodzi do klasycznej aktywacji cykazy adenylanowej przez białko G. Wymaga ona dodatkowych czynników cytoplazmatycznych, w dalszej kolejności angażując 3-kinazę fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol-3 kinase*) i kinazę proteinową C (PKC, *protein kinase C*), które są zależne od kinazy tyrozynowej położonej w pobliżu receptora relaksyny. Relaksyna może

też niezależnie łączyć się z receptorem glikokortykosteroidowym. Ta mnogość szlaków przekazywania sygnałów prowadzi do zwiększenia liczby receptorów typu B dla endoteliny (ETB-R, *endothelin B receptors*), syntezy naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Co więcej, relaksyna, poprzez aktywację metaloproteinaz, hamuje procesy włóknienia w uszkodzonych narządach [15]. Fizjologicznie do stałej ekspresji relaksyny dochodzi w komórkach mięśnia sercowego, ulega ona zwiększeniu u pacjentów z NS [16].

Receptory dla relaksyny znajdują się na komórkach każdego narządu uczestniczącego w zaostrzeniu NS (serca, nerek, śródbłonna naczyń krwionośnych). Prowadzi to do zmniejszenia oporu naczyniowego, zwiększenia frakcji wyrzutowej oraz przepływu krwi przez nerki ze wzrostem filtracji kłębuszkowej [17]. Ponadto uważa się, że relaksyna hamuje działanie angiotensyny II, powodując dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do obecnie stosowanej terapii lekami inotropowymi i rozszerzającymi naczynia krwionośne, potencjalna mnogość działań serelaksyny (ryc. 2) czyni ją cennym narzędziem w terapii ONS.

Wyniki badania klinicznego RELAX-AHF

Serelaksyna w badaniach przedklinicznych zarówno *in vivo* [18], jak i na zwierzętach [19] wykazywała działanie rozkurczające naczynia, a w modelu zwierzęcym udokumentowano wzrost przepływu krwi przez nerki i wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [19] (ryc. 3). Te efekty potwierdzono w badaniach przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników [20] oraz w badaniu pilotażowym z udziałem 16 pacjentów z przewlekłą NS [17].



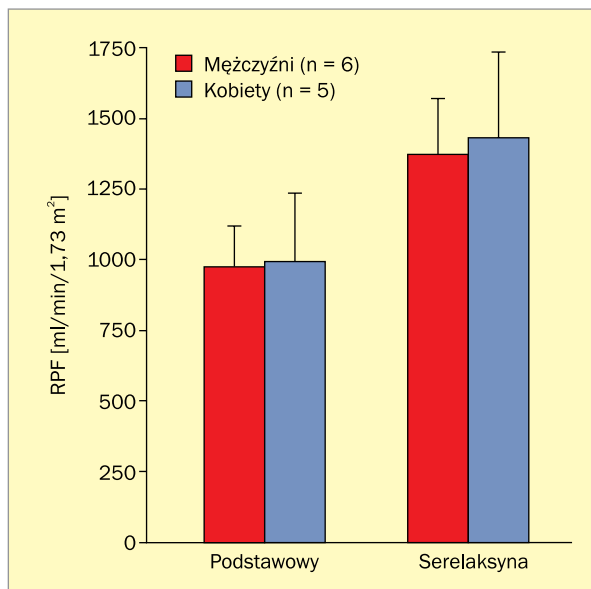
Rycina 1. Molekularny mechanizm działania serelaksyny (zmodyfikowane wg [15]); NOS (*nitric oxide synthase*) – syntaza tlenku azotu; ET_BR (*endothelin type B receptor*) – receptor typu B dla endoteliny; MMP (*matrix metalloproteinase*) – metaloproteiny matrycy zewnątrzkomórkowej; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Największym dotychczas przeprowadzonym badaniem nad skutecznością serelaksyny jest *RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF)*, badanie fazy III międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego. Do badania tego włączono pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS w ciągu pierwszych 16 godzin objawów z dusznością w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku, z zastojem w płucach udokumentowanym na zdjęciu RTG klatki piersiowej, stężeniem peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) większym lub równym 350 ng/l lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal proBNP*) większym lub równym 1400 ng/l, szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 30–75 ml/1,73 m²,

skurczowym ciśnieniem tętniczym ponad 125 mm Hg, leczonych dożylnie co najmniej 40 mg furosemidu lub jego ekwiwalentu. Porównywano efekty działania standardowej terapii z dodatkową 48-godziną infuzją serelaksyny lub placebo. Dawka terapeutyczna była ustalona na podstawie badania Pre-RELAX-AHF (faza II) i wynosiła 30 µg/kg mc. [21]. Badanie przeprowadzono w latach 2009–2012. W tym czasie włączono 1161 pacjentów, spośród których placebo otrzymało 580, a serelaksynę 581 chorych. Z całej grupy badanej ocenie stanu zdrowia po 180 dniach nie poddano 14 pacjentów: 2 nie zgłosiło się na kontrolę, 12 wycofało zgodę [2]. Charakterystyka obu badanych grup była podobna w zakresie danych demograficznych, etiologii niewydolności serca, zakresów BNP, obciążeń innymi jednostkami chorobowymi oraz frakcji wyrzutowej lewej



Rycina 2. Mnogość efektów działania serelaksyny [15]



Rycina 3. Zwiększanie przepływu osocza przez nerki u zdrowych ochotników w wyniku stosowania serelaksyny (zmodyfikowane wg [20]); RPF (renal plasma flow) – przepływ osocza przez nerki

Tabela 2. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 180 dni – RELAX-AHF [22]

	Serelaksyna n/N	Placebo n/N	HR (95% CI)	p
Wiek ≥ 75. rż.	14/266	36/284	0,42 (0,19–0,92)	0,0337
Bez hospitalizacji w ciągu poprzedniego roku	15/365	41/399	0,39 (0,21–0,70)	0,0119
Bez beta-adrenolityków przy przyjęciu	8/194	22/173	0,31 (0,14–0,71)	0,0432
Limfocytoza ≤ 12%	6/110	25/127	0,25 (0,11–0,62)	0,0137
eGFR < 50 ml/min/m ²	16/268	37/272	0,42 (0,23–0,76)	0,0319

HR (hazard ratio) – współczynnik hazardu; CI (confidence interval) – przedział ufności; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 3. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni – RELAX-AHF [22]

	Serelaksyna n/N	Placebo n/N	HR (95% CI)	p
Wiek ≥ 75. rż.	18/266	42/284	0,44 (0,25–0,76)	0,0473
Bez hospitalizacji w ciągu poprzedniego roku	19/365	47/399	0,42 (0,25–0,72)	0,0222
Limfocytoza ≤ 12%	9/110	29/127	0,32 (0,15–0,69)	0,0298
eGFR < 50 ml/min/m ²	21/268	46/272	0,44 (0,26–0,74)	0,0286

HR (hazard ratio) – współczynnik hazardu; CI (confidence interval) – przedział ufności; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Mimo że EF jest ważnym rokowniczo wskaźnikiem, w przeciwieństwie do wcześniejszych badań w ONS nie stanowiła w RELAX-AHF kryterium włączenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana nasilenia duszności w ciągu 5 dni oceniana w skali *Visual Analogue Scale* (VAS) od 0–100 mm i odsetek pacjentów z umiarkowaną lub znaczną poprawą w 7-stopniowej skali Linkerta [2]. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu NS, lub niewydolność nerek w ciągu 60 dni oraz 60-dniowe przeżycie bez ponownego pobytu w szpitalu. Dodatkowym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni [2].

Serelaksyna zmniejszała duszność ocenianą za pomocą skali VAS (448 mm × h, 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 120–775, $p = 0,007$), nie wpływała natomiast na zmianę oceny duszności w skali Linkerta (placebo v. serelaksyna odpowiednio 150 pacjentów [26%] v. 156 pacjentów [27%]; $p = 0,70$) [2]. Nie zaobserwowano również różnicy w występowaniu zgonów z powodów sercowo-naczyniowych lub ponownej hospitalizacji z powodu NS bądź też niewydolności nerek w ocenianym okresie 60 dni (we wszystkich podgrupach $p > 0,05$) [2]. Natomiast istotne były wyniki 180-dniowej obserwacji w zakresie wystąpienia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych udokumentowano statystycznie istotną redukcję przy stosowaniu serelaksyny w porównaniu z placebo wśród chorych w wieku 75 lat i starszych ($p = 0,0337$), niehospitalizowanych z powodu NS w ciągu ostatniego roku ($p = 0,0119$), niestosujących beta-adrenolityków w chwili przyjęcia ($p = 0,0432$), z limfocytozą mniejszą lub równą 12% ($p = 0,0137$), z eGFR poniżej 50 ml/min/m² ($p = 0,0319$). Podobnie korzystne wyniki dla serelaksyny uzyskano w analizie śmiertelności całkowitej – większa

redukcja śmiertelności v. placebo u chorych w wieku 75 lat i starszych ($p = 0,0473$), niehospitalizowanych z powodu NS w ciągu ostatniego roku ($p = 0,0222$), z limfocytozą mniejszą lub równą 12% ($p = 0,0298$), z eGFR poniżej 50 ml/min/m² ($p = 0,0286$) [22]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 2 i 3.

W badaniu RELAX-AHF nie wykazano różnic między wystąpieniem badanych punktów końcowych przy stosowaniu serelaksyny v. placebo w zależności od skurczowego ciśnienia tętniczego (odpowiednio: $p = 0,7403$ v. $p = 0,8089$), czasu od zgłoszenia się do randomizacji ($p = 0,1576$ v. $p = 0,0808$) czy wyjściowej wartości NT-proBNP ($p = 0,2761$ v. $p = 0,3620$), mimo że pacjenci z podwyższonym stężeniem NT-proBNP stanowią grupę wysokiego ryzyka [22]. Może to wynikać z tego, że podwyższone NT-proBNP stanowiło kryterium włączenia do badania, co przyczyniło się do utworzenia bardziej jednorodnej grupy badanej.

Podsumowanie

Przedstawione wyżej badanie jest pierwszym badaniem, w którym nowa terapia ONS z zastosowaniem serelaksyny została poddana długoterminowej ocenie. Jednak należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników, gdyż jak sami autorzy podkreślają, mimo iż badane grupy były duże, to liczba zdarzeń niewielka [22]. Ponadto zgodnie z założeniem badania pominięto chorych, u których ONS przebiegała z obniżeniem ciśnienia tętniczego. Nie można więc odnosić uzyskanych wyników do każdego chorego z ONS. Dotychczasowe obserwacje zachęcają jednak do dalszych badań nad tym lekiem, czego dowodem jest kolejne badanie – RELAX-AHF 2.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Heart failure is one of most often problems in present cardiology. Acute heart failure is life threatening condition and requires immediate intervention. Current recommendations are based on drugs, for which there are no evidence based for improvement of prognosis in acute heart failure. In acute heart failure there are new challenges with the analogue of physiological polypeptide relaxin-2, serelaxin. In this article we present results of RELAX-AHF, which is so far the biggest conducted clinical trial on this drug.

Key words: acute heart failure, serelaxin

(Folia Cardiologica 2014; 9, 1: 27–32)

Piśmiennictwo

1. 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. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 803–869; erratum: *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 361–362.
2. 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.
3. Felker G.M., Pang P.S., Adams K.F. i wsp. Clinical Trials of Pharmacological Therapies in Acute Heart Failure Syndromes. *Circulation: Heart Failure* 2010; 3: 314–325.
4. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. i wsp. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 768–767.
5. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. i wsp. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA* 2007; 297: 61–70.
6. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams R.F. Jr. i wsp. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.
7. Kostam 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.
8. 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.
9. 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.
10. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. i wsp. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891.
11. O'Connor M.C., Starling R.C., Hernandez A.F. i wsp. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 32–43.
12. Jeyabalan A., Shroff S.G., Novak J. i wsp. The vascular actions of relaxin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 612: 65–87.
13. Hisaw F.L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1926; 23: 661–663.
14. Teichman S.L., Unemori E., Teerlink J.R., Cotter G., Metra M. Relaxin: Review of Biology and Potential Role in Treating Heart Failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010; 7: 75–82.
15. Du X.J., Bathgate R.A.D., Samuel C.S., Dart A.M., Summers R.J. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009; 7: 48–58.
16. Dschietzig T., Richter C., Bartsch C., Laule M., Armbruster F.P., Baumann G., Stangl K. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J.* 2001; 15: 2187–2195.
17. Dschietzig T., Teichman S., Unemori E. i wsp. First clinical experience with intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure. *Ann. NY Acad. Sci.* 2009; 1160: 387–392.
18. Danielson L.A., Sherwood O.D., Conrad K.P. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 525–533.
19. Fisher C., MacLean M., Morecroft I. i wsp. Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? *Circulation* 2002; 106: 292–295.
20. Smith M.C., Danielson L.A., Conrad K.P., Davison J.M. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 3192–3197.
21. Teerlink J.R., Metra M., Felker G.M. i wsp. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373: 1429–1439.
22. 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.