10.21518/2079-701X-2017-7-69-74

С.Д. МАЯНСКАЯ, д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА СЕРЕЛАКСИН. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье представлены данные о новых возможностях лечения острой сердечной недостаточности с помощью препарата серелаксин, представляющего собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону H2-релаксину человека, а также личный опыт автора по применению данного препарата. Даны сведения о проведенных клинических исследованиях препарата серелаксин. Описан клинический пример длительной 48-часовой внутривенной инфузии серелаксина пациентке с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и результаты проведенного лечения. Проведена оценка гемодинамики, профиля безопасности и клинической эффективности у данной больной на фоне лечения серелаксином.

Ключевые слова: *острая декомпенсация, сердечная недостаточность, серелаксин, артериальная гипотензия, функция почек.*

S.D. MAYANSKAYA, MD, Prof.
Kazan State Medical University, Russia's Ministry of Health

NEW PROSPECTS IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE. EXPERIENCE WITH SERELAXIN. A CLINICAL CASE

The article tells about new prospects in the treatment of acute heart failure with Serelaxin which is a recombinant molecule identical to the human peptide hormone - H2 relaxin. The author also shares personal experience on the use of the drug. Clinical trials of Serelaxin are reviewed. A clinical case of a prolonged, 48-hour intravenous infusion of Serelaxin to a patient with acute decompensated heart failure and results of the treatment are described. The hemodynamic parameters, safety profile and clinical efficacy in this patient during treatment with Serelaxin are evaluated.

Keywords: *acute decompensation, cardiac failure, serelaxin, hypotension, renal function.*

Сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Распространенность ее растет вследствие увеличения продолжительности жизни и усовершенствования методов терапевтического и хирургического лечения больных с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. В развитых странах, особенно в Европе, ежегодно из каждой тысячи взрослых, выписывающихся из больницы, как минимум у двоих пациентов течение заболевания осложняется острой сердечной недостаточностью (ОСН). Эта патология становится причиной смерти приблизительно 5% всех больных с сердечно-сосудистой патологией и самой распространенной причиной таких госпитализаций у больных старше 65 лет [2]. Среди госпитализированных встречаются больные, у которых ОСН развилась впервые (de novo) вследствие заболевания сердца (обычно инфаркта миокарда (ИМ)); больные, поступившие с декомпенсацией ранее не диагностированной сердечной дисфункции, и пациенты с декомпенсацией, установленной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которых обычно в структуре госпитализированных большинство. Популяционные исследования показывают, что 30–40% больных с СН умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60–70% – в течение 5 лет, главным образом в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно (вероятно, вследствие желудочковой тахикардии). Для взрослого человека, дожившего до 40 лет, риск возникновения СН составляет 1:5, а, когда она проявится, вероятность смерти в течение первого года после постановки диагноза составляет 1:3 [3]. К сожалению, в арсенале врача не так много лекарственных препаратов для купирования ОСН. К ним можно отнести петлевые диуретики, периферические вазодилататоры, например нитраты, и ряд препаратов, улучшающих инотропную функцию сердца. Однако все вышеперечисленные группы далеко не всегда оказываются эффективными и не влияют на продолжительность жизни этих пациентов. Все это заставляет активно осуществлять поиск новых препаратов, направленных на купирование проявлений ОСН, не только de novo, но и в условиях декомпенсации ХСН.

В связи со сказанным выше бесспорный интерес вызывает новый препарат серелаксин, представляющий

собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону H2-релаксину человека. Необходимо отметить, что, помимо этого, у человека существует три гена релаксина, однако в крови обнаруживается продукт только одного гена – H2-релаксина. H2-релаксин в низкой концентрации (приблизительно 50 пг/мл) обнаруживается в крови женщин в лютеиновой фазе менструального цикла и в более высокой концентрации (приблизительно 1 нг/мл) во время беременности начиная с I триместра [4]. У мужчин релаксин обычно обнаруживается в предстательной железе, но в очень низкой концентрации (1–5 пг/мл) может также присутствовать в кровотоке [5].

В развитых странах, особенно в Европе, ежегодно из каждой тысячи взрослых, выписывающихся из больницы, как минимум, у двоих пациентов течение заболевания осложняется острой сердечной недостаточностью

Как известно, природный гормон релаксин обладает рядом биологических эффектов, которые указывают на его роль в регуляции тонуса сосудов. Релаксин становится активным после связывания с рецептором RXFP1, который присутствует в сосудах почек и системном кровеносном русле и способствует повышению общей податливости артерий и их расширению, что, как полагают, позволяет скорректировать гемодинамику и кровоснабжение почек в организме матери с учетом потребностей, обусловленных беременностью [6].

Результаты доклинических исследований подтверждают вазодилатирующие свойства серелаксина, которые могут опосредоваться через синтез оксида азота, предсердного натрийуретического пептида, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелина и ангиотензина II, а также через воздействие на эндотелиновый рецептор типа B [7]. Другие доклинические исследования позволяют предположить, что релаксин может вызывать перестройку соединительной ткани, а также оказывать ангиогенное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие в отношении определенных тканей [8–10]. Именно возможное участие серелаксина в ангиогенезе делает его привлекательным в качестве препарата с предполагаемым пролонгированным эффектом, позволяющим более длительно стабилизировать состояние пациента.

К настоящему времени завершено пять клинических исследований по применению серелаксина у пациентов с СН. В общей сложности в эти исследования были включены 1 576 пациентов с СН. В них изучали безопасность и эффективность серелаксина, применяемого непрерывной в/в инфузией в дозах от 10 до 960 мкг/кг/сут в течение 20–48 ч в сравнении с плацебо. 833 участника исследований получили серелаксин, 720 – плацебо, а 23 участника были рандомизированы, но исследуемый препарат так и не получили. Это RLX.CHF.001 – открытое пилотное исследование фазы 1b по оценке безопасности и подбору дозы, которое проводили у пациентов с компенсированной ХСН на протяжении 24 ч в/в инфузии серелаксина, в дозе от 10 до 960 мкг/кг. В рамках исследования гемодинамики (RLX.CHF.002) 11 пациентов с декомпенсированной СН получали в течение 48 ч непрерывную в/в инфузию плацебо или серелаксина в дозах 100 и 500 мкг/кг/сут; это исследование было досрочно остановлено в связи с корпоративным решением проводить исследование с акцентом на клинических симптомах, а не на показателях гемодинамики. Pre-RELAX-AHF – исследование II фазы с подбором дозы, которое проводили у 234 пациентов, госпитализированных с ОСН, с нормальным или повышенным артериальным давлением (АД) и легкими или умеренными нарушениями функции почек, получавших в течение 48 ч непрерывную в/в инфузию плацебо или серелаксина в дозах 10, 30, 100 и 250 мкг/кг/сут [11]. Продолжением исследования Pre-RELAX-AHF явилось международное многоцентровое (96 центров в 11 странах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RELAX-AHF III фазы у 1 138 пациентов с ОСН, с нормальным или повышенным АД и легкими или умеренными нарушениями функции почек, при этом непрерывную в/в инфузию плацебо получали 570 пациентов, а серелаксина – 568 пациентов [12].

Кроме того, были завершены два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования гемодинамики (CRLX030A2201 и CRLX030A2202), в одном из которых 71 пациент с ОСН получал серелаксин (в дозе 30 мкг/кг/сут в/в в течение 20 ч) или плацебо, а в другом 87 пациентов с ХСН получали серелаксин (в дозе 30 мкг/кг/сут в/в в течение 24 ч) или плацебо.

Именно возможное участие серелаксина в ангиогенезе делает его привлекательным в качестве препарата с предполагаемым пролонгированным эффектом, позволяющим более длительно стабилизировать состояние пациента

В клинических исследованиях серелаксина у пациентов с СН наблюдалась воспроизводимая картина фармакологического действия препарата, в т. ч. системной и почечной вазодилатации. В одном из исследований гемодинамики у пациентов, госпитализированных с ОСН, серелаксин в сравнении с плацебо снижал давление заклинивания легочной артерии, давление в легочной артерии, общее периферическое сопротивление сосудов и АД; при этом не оказывал никакого влияния на сердечный индекс [13]. В другом исследовании у пациентов с ХСН серелаксин в сравнении с плацебо увеличивал почечный плазмоток и фильтрационную фракцию; при этом никаких различий в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) между обеими исследуемыми группами не наблюдалось [14]. В исследовании RELAX-AHF было показано, что серелаксин превосходит плацебо по эффектив-

ности, в том числе по способности ослаблять признаки и симптомы застойных явлений и снижать смертность у пациентов с ОСН, при этом оптимальной являлась доза 30 мкг/кг/сут. В данном исследовании была достигнута его основная цель, состоящая в демонстрации статистически значимого улучшения первичной конечной точки (уменьшение тяжести одышки), при этом потребность в применении стандартных препаратов для лечения ОСН, например внутривенных петлевых диуретиков, снижалась. Улучшение одышки, оцениваемое по шкале Лайкерта, показало, что серелаксин быстро уменьшает выраженность одышки; эффект наступал уже через 6 ч и сохранялся через 12 и 24 ч

В клинических исследованиях серелаксина у пациентов с СН наблюдалась воспроизводимая картина фармакологического действия препарата, в т. ч. системной и почечной вазодилатации

В группе пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут, умеренное или выраженное улучшение было отмечено у 40% пациентов; доля таких пациентов в группе плацебо составила 23% (p = 0,044). Таким образом, серелаксин обеспечивал стойкий положительный эффект после первых 48 ч лечения, на что указывает клинически и статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти до 180-го дня на 37% (p = 0,028), а также значимое снижение риска смерти по любой причине. Раннее расхождение кривых выживаемости для сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине в группах плацебо и серелаксина (уже через 5 дней после рандомизации) и усиление их расхождения вплоть до дня 180 позволяет предположить, что серелаксин оказывает защитное действие в ранней фазе госпитализации и что это действие сохраняется после выписки. Стойкий положительный эффект серелаксина в отношении смертности сопровождался ранним улучшением NT-pro-BNP, высокочувствительного тропонина Т и цистатина С (все эти биомаркеры связаны с повреждением органов мишеней) [13].

В целом в клинических исследованиях у пациентов с компенсированной ХСН и ОСН переносимость серелаксина была хорошей. В исследуемых группах серелаксина чаще отмечались явления артериальной гипотонии, причем эти явления в группах серелаксина приводили к отмене лечения чаще, чем в группе плацебо; тем не менее в большинстве случаев снижение АД не сопровождалось клиническими проявлениями, поддавалось коррекции и разрешалось без вмешательства. В целом среднее изменение креатинина сыворотки относительно исходного значения во всех группах было небольшим; явных различий в средних уровнях креатинина в группах «серелаксин 30 мкг/кг/сут» и «плацебо» выявлено не было.

Среди наиболее частых нежелательных явлений в первые две недели лечения можно выделить артериальную гипотензию (в исследовании RELAX-AHF эпизоды подтвержденного снижения систолического АД (САД) (более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения или до уровня ниже 100 мм рт.ст.) у пациентов, получавших серелаксин, отмечались чаще (29,4%), против плацебо (18,1%), большинство подобных явлений отмечались между 13 и 17 часами после начала инфузии), не имеющее клинического значения снижение гемоглобина/гематокрита, гипокалемия (RELAX-AHF – 7,4% против 6,1%), а также редкие случаи токсического гепатита, и повышения уровня креатинина в крови. Однако возраст (пожилые пациенты старше 65 лет), пол, раса (азиатская в сравнении с европеоидной), нарушения функции печени (легкие, умеренные и тяжелые) и нарушения функции почек (легкие, умеренные и тяжелые), а также терминальная стадия хронической почечной недостаточности не оказывали на фармакокинетику серелаксина значимого влияния, которое бы требовало коррекции дозы препарата [12].

В качестве примера представляем клинический опыт лечения серелаксином пациентки с ОСН.

Пациентка Ф. 63 лет была доставлена в приемный покой Республиканской клинической больницы г. Казани с жалобами на инспираторную одышку в покое, ортопноэ (пациентка в полусидячем положении), повышение АД до 170/100 мм рт. ст., отеки ног и брюшной стенки, общую слабость. При быстром осмотре был поставлен предварительный диагноз *ОСН*, *отек легких,* и больная была экстренно переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии отделения кардиологии для дальнейшей верификации диагноза и проведении неотложной терапии.

В исследовании RELAX-AHF было показано, что серелаксин превосходит плацебо по эффективности, в том числе по способности ослаблять признаки и симптомы застойных явлений и снижать смертность у пациентов с ОСН, при этом оптимальной являлась доза 30 мкг/кг/сут

Из анамнеза заболевания выявлено, что пациентка в июне 2015 г. перенесла ИМ с подъемом сегмента ST и зубцом Q, с поражением нижней стенки ЛЖ сердца. В связи с поздним поступлением в стационар (пациентка живет в одном из сельских районов Татарстана) реперфузионная терапия не проводилась, что привело к быстрому формированию зоны некроза миокарда. Во время коронароангиографии (КАГ), проведенной в центре чрескожного коронарного вмешательства в г. Казани через 10 дней после развития ИМ, были выявлены: окклюзия проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), критический стеноз огибающей ветви (ОВ) ЛКА на всем протяжении, критический стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии (ПКА). Была произведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с уста-

новлением стента Driver 3,0*24 мм в средний сегмент ПКА и предложена операция аорто-коронарного шунтирования, от которой пациентка отказалась.

Последующие 4 месяца пациентка чувствовала себя плохо. Беспокоила одышка при малейшей физической нагрузке и резкая слабость. Через месяц после ИМ стало беспокоить сердцебиение. На ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий неясной давности. Учитывая формирование к этому времени кардиомегалии с выраженным увеличением обеих предсердий было решено остановиться на тактике контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). В течение последнего месяца перед данной госпитализацией появились отеки на ногах и передней брюшной стенке. Два дня назад, на фоне высокого АД у пациентки резко ухудшилось состояние, появилась выраженная инспираторная одышка в покое, в связи с чем она была доставлена в стационар. Из сопутствующих заболеваний у пациентки Ф. необходимо отметить гипертоническую болезнь (ГБ) в течение 10 лет, инсулинопотребный сахарный диабет 2-го типа тяжелой степени, ожирение 3 степени, первичный гипотиреоз. Травм и операций не было. Туберкулез, венерические заболевания, вирусный гепатит отрицает. Живет с мужем, на пенсии, образование среднее, по национальности татарка, перенесла пять беременностей, трое родов, дети здоровы. Менопауза с 49 лет, без особенностей. Алкоголь не употребляет. Пациентка не употребляла и не употребляет в настоящее время наркотики или им подобные препараты, не злоупотребляет другими лекарственными препаратами. Наследственность не отягощена, анамнеза анафилактических или аллергических реакций не имеет.

Данные объективного осмотра. Рост 150 см (со слов пациента). Вес 90 кг. Температура тела 36,6 °С. Состояние больной тяжелое, сознание ясное, болевого синдрома в грудной клетке нет, положение вынужденное – ортопноэ, пациент не может находиться в горизонтальном положении более 1 минуты. Гиперстенический конституциональный тип. Осанка правильная. Кожные покровы бледные, влажные, отмечается повышенная потливость. Сосудистых звездочек, кровоизлияний, рубцовых и трофических изменений, видимых опухолевых образований нет. Подкожная клетчатка развита избыточно. Воспалительные инфильтраты не определяются, отеки на нижних конечностях до бедер и на животе. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка правильной формы. Пальпация грудной клетки: безболезненна. Частота дыхательных движений (ЧДД) 27 в минуту. Перкуссия: притупление легочного звука с тимпаническим оттенком, слева в нижних отделах тупой перкуторный звук, аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с 2 сторон, больше слева, выслушиваются влажные застойные хрипы над 2/3 легочных полей, непроходящие после откашливания. При осмотре и пальпации яремных вен при нахождении пациента в положении лежа с приподнятым головным концом кровати под углом около 45° выявляется венозная волна на всем протяжении дыхательного цикла в надключичной области (>6 см H_2O). Верхушечный толчок определяется в 6-м межреберье по левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, аритмичные, систолический шум выслушивается на верхушке. ЧСС 82 в минуту. Пульс аритмичный. САД 157 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) 100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный справа, в проекции печени. Перитонеальных симптомов нет. Печень увеличена, пальпируется край печени +3 см из под края реберной дуги, умеренно болезненный. Селезенка не пальпируется. Трофических изменений кожи нижних конечностей нет. Острой неврологической симптоматики нет.

В группе пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут, умеренное или выраженное улучшение было отмечено у 40% пациентов; доля таких пациентов в группе плацебо составила 23% (p = 0,044)

При эхокардиоскопии выявлено снижение глобальной сократительной функции миокарда с ФВ 32% (расчет по Симпсону), увеличение всех камер сердца, митральная регургитация III–IV степени, трикуспидальная регургитация II степени, легочная гипертензия (давление на легочной артерии по кривой трикуспидальной регургитации) 48 мм рт. ст. На ЭКГ: ритм фибрилляции предсердий с частотой ритма желудочков от 73 до 96 уд/мин, патологический Q в III и aVF отведениях, признаков острого коронарного синдрома (ОКС) нет, интервалы: PR 182 мсек, QT 422 мсек, QRS 102 мсек, QTcF 450 мсек. На рентгенограмме органов грудной клетки венозные застойные явления и признаки двухстороннего экссудативного плеврита.

При помощи устройства для прикроватного мониторинга cobas h 232 «Roche» проведен анализ NT - pro – BNP, уровень которого ≥ 9000 пг/мл. Уровень биомаркеров повреждения миокарда, включая тропонин I сыворотки крови, отрицательный. В крови: АСТ 62 ед/л, АЛТ 57 ед/л, общий холестерин 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНП 4,8 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л, К – 3,5 ммоль/л, Na 138 ммоль/л, общий белок 64 г/л, альбумин 42 г/л, глюкоза 7,8 ммоль/л, общий билирубин 21,5 ммоль/л, прямой билирубин 20,6 ммоль/л, HbA1c 8,4%, мочевина 7,2 ммоль/л, креатинин 127 мкмоль/л. У пациента расчетная по MDRD СКФ по креатинину 37 мл/мин/1,73 м^2. Общий анализ крови и мочи без особенностей.

На основании клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных пациентки поставлен следующий диагноз – ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2015). ПМЖВ ЛКА-окклюзия с уровня проксимального сегмента, ОВ ЛКА-критические стенозы на протяжении, ПКА-критический стеноз среднего сегмента (КАГ от 02.07.15) ЧТКА ПКА от 03.07.15 (стент Driver 3,0* 24 мм). Ишемическая кардиомиопатия. Митральная недостаточность третьей-четвертой степени. Трикуспидальная недостаточность второй степени. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ГБ III ст., артериальная гипертензия (АГ) 2 ст., риск 4. Острая левожелудочковая

СН (2-й степени по Kilip), отек легких. ХСН 2Б-степени, функциональный класс 4. Легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинопотребный, тяжелой степени, субкомпенсация. Целевой HbA1c < 7%. Ожирение 3-й ст., экзогенно-конституционального генеза. Первичный гипотиреоз.

В отделении реанимации и интенсивной терапии была начата кислородотерапия, введены петлевые диуретики (фуросемид 40 мг внутривенно). Необходимо отметить, что у пациентки Ф. имелись все показания для проведения инфузионной терапии серелаксином и отсутствие противопоказаний. Это, прежде всего, проявления ОСН (клиническая картина, рентгенологическая картина застоя в легких, высокие показатели NT – pro – BNP) с уровнем САД не ниже 125 мм рт. ст., отсутствие детородного возраста, обструкции выносящего тракта ЛЖ, проявлений острого коронарного синдрома (ОКС), признаков воспалительных заболеваний в стадии обострения, явных проявлений нарушения функции печени и почек (СКФ находится в интервале от 25 до 75 мл/мин/1,73 м^2, вычисленная при помощи упрощенной формулы при заболеваниях почек (MDRD)), не вводились внутривенно периферические вазодилататоры. В связи с перечисленным выше было принято решение о проведении непрерывной в/в инфузии серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут длительностью 48 ч по специальному внутривенному катетеру в сочетании с физиологическим раствором или совместимым раствором для в/в инфузии с постоянной скоростью 10 мл/ч.

Природный гормон релаксин обладает рядом биологических эффектов, которые указывают на его роль в регуляции тонуса сосудов

Уже после 6 ч с момента инфузии пациентка начала отмечать улучшение состояния. Уменьшилась одышка, кашель, ортопноэ, хрипы в легких. К исходу первых суток инфузии пациентка испытывала комфортные ощущения при наличии 2 подушек под головой, при этом находилась в кровати с приподнятым головным концом кровати менее 30%, хрипы в легких уменьшились до 1/3 легочных полей. К концу инфузии выслушивались только единичные хрипы в легких, при этом одышка в покое не беспокоила, ЧДД составила 18 дыхательных движений в минуту в покое, при осмотре и пальпации яремных вен при нахождении пациента в положении лежа с приподнятым головным концом кровати под углом около 45 градусов регистрировалось полное отсутствие выявляемой венозной волны на всем протяжении дыхательного цикла в надключичной области, даже при надавливании на область печени (<6 см H_2O).

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентки Ф. во время 48-часовой в/в инфузии серелаксина (мм рт. ст.)

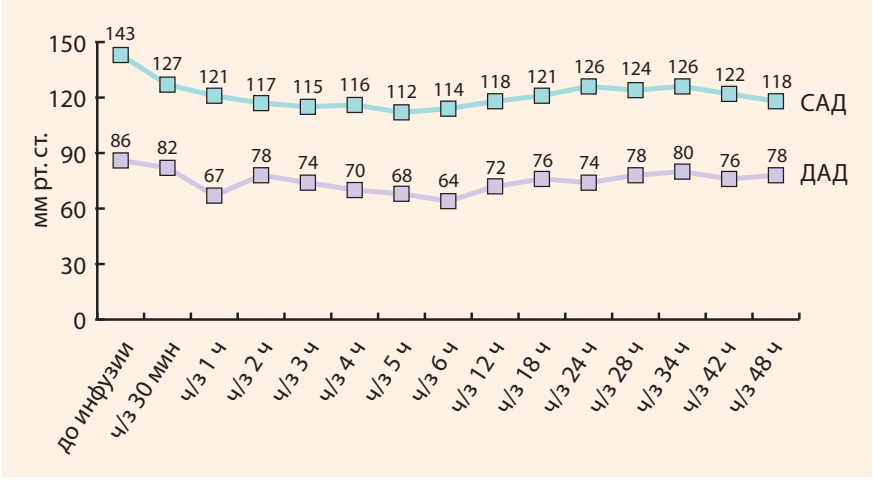
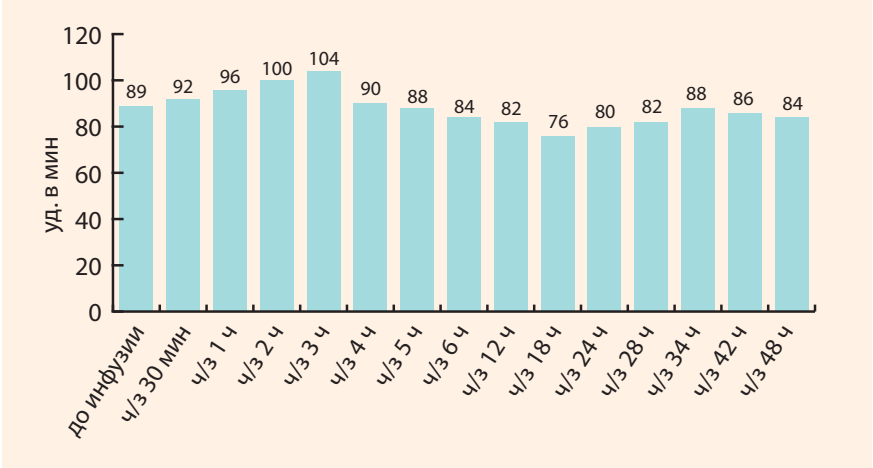


Рисунок 2. Динамика средней ЧСС у пациентки Ф. во время 48-часовой в/в инфузии серелаксина (уд/мин)



Динамика САД и ДАД и ЧСС у пациентки Ф. во время инфузии серелаксина представлена на *рисунке 1* и *2*.

Согласно полученным данным, во время 48-часовой инфузии серелаксина наблюдалось снижение САД и ДАД, особенно в первые 6 ч. К исходу 6-го часа САД достигало 114 мм рт. ст., а затем постепенно стабилизировалось. Прирост ЧСС наблюдался в течение первых трех часов с начала инфузии серелаксином, а затем пульс стабилизировался между 76–90 ударов в минуту. Дополнительного введения петлевых диуретиков, инотропных препаратов и других периферических вазодилататоров в ходе лечения серелаксином и после него не потребовалось.

Таким образом, с помощью 48-часовой инфузии серелаксина удалось купировать проявления острой левожелудочковой недостаточности только на монотерапии серелаксином.

Через двое суток после начала лечения пациентка была переведена в палату, где продолжилось лечение СН согласно Национальным рекомендациям 2013 г. [15]. Назначены диуретики per os для купирования остаточных отеков на нижних конечностях, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Учитывая, что после инфузии серелаксина АД сохранялось на довольно низком уровне, все вышеперечисленные препараты были назначены в минимальных дозах с медленной их титрацией под контролем АД и ЧСС.

Несмотря на стабильную гемодинамику, к 3-м суткам после начала лечения у пациентки отмечалось увеличение креатинина до 180 мкмоль/л и снижение СКФ до 26 мл/мин/1,73 м^2. К 5-м суткам после начала лечения уровень кретинина вырос до 208 мкмоль/л и снижение СКФ до 22 мл/мин/1,73 м^2. К 7-м суткам креатинин снизился до 160 мкмоль/л и СКФ до 28 мл/мин/1,73 м^2; к 14-му дню – до 134 мкмоль/л и СКФ до 35 мл/мин/1,73 м^2. Подобная динамика креатинина на фоне лечения серелаксином объясняется не только действием препарата, но и тем, что у пациентки Ф. хроническая болезнь почек (ХБП), причина которой тяжелый сахарный диабет и ГБ. Это, по-видимому, может являться фактором риска прогрессирования почечной недостаточности при инфузии серелаксина. Следовательно, пациентам с ХБП, имеющим потенциальную угрозу развития почечной недостаточности, лечение серелаксином должно проводиться с осторожностью и тщательным мониторингом функции почек до, во время и после лечения. Какой-либо динамики при повторной эхокардиоскопии выявлено не было. АД при выписке составляло 110/64 мм рт. ст., средняя ЧСС 82 уд/мин, ритм – нормосистолическая фибрилляция предсердий. Пациентка была выписана без признаков острой левожелудочковой недостаточности на стандартном лечении ХСН.

В заключение необходимо отметить, что, по данным завершенных исследований, соотношение пользы и риска для серелаксина является благоприятным, что подкрепляет программу его клинической разработки по такому показанию, как ОСН. Рисками, связанными с безопасностью, были признаны артериальная гипотония и преходящее снижение гемоглобина/гематокрита. Кроме того, для надежного определения профиля безопасности препарата у пациентов, получающих однократные и многократные внутривенные инфузии серелаксина, необходимо завершить оценку данных по иммуногенности, гипокалиемии и нарушениям функции почек, которые, вероятно, будут получены в будущих исследованиях.

Пациентам с ХБП, имеющим потенциальную угрозу развития почечной недостаточности, лечение серелаксином должно проводиться с осторожностью и тщательным мониторингом функции почек до, во время и после лечения

21 июня 2013 г. Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США присвоило статус принципиально нового лекарственного средства (Breakthrough Therapy designation) для лечения пациентов с ОСН [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart. J.*, 2008, 29: 2388-2442.
2. Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart*, 2004, 90: 1129-1136.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001, 3: 315-322.
4. Goldsmith L, Weiss G Relaxin in human pregnancy. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 130-135.
5. 5. Bathgate RAD, Hsueh AJW, Sherwood OD Physiology and Molecular Biology of the Relaxin Peptide Family. In: Neill JD (ed). Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Third Edition. St Louis: Elsevier Publications, 2006: 701-790.
6. 6. Bathgate RAD, Halls ML, van der Westhuizen ET et al. Relaxin family receptors and their peptides. *Physiol Rev*, 2013, 93: 405-480.
7. Unemori EN, Lewis M, et al. Relaxin induces vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis selectively at wound sites. *Wound Repair Regen*, 2000, 8(5): 361-370.
8. Danielson LA, Sherwood OD et al. Relaxin is a potent renal vasodilator inconscious rats. *J Clin Invest*, 1999, 103(4): 525-533.
9. Teichman SL, E Unemori, JR Teerlink, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 2010, 7: 65-82.
10. Debrah DO, Conrad KP, et al Effects of relaxin on systemic arterial hemodynamics and mechanical properties in conscious rats: sex dependency and dose response. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 1013–20.
11. Teerlink JR, Metra M, Felker GM et al. 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(9673): 1429–39.
12. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2013, 381(9860): 29–39.
13. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol.*, 2013, 61(2): 196–206.
14. Garber SL, Mirochnik Y et al. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int,* 2001, 59(3): 876-882.
15. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(14): 81.
16. Ушкалова Е.А. Серелаксин: новая надежда на рвалюционный прорыв в лечении острой сердечной недостаточности. *Фарматека*, 2013, 13: .8-11.