



## ФАРМАКОКИНЕТИКА

# Фармакокинетика, безопасность и переносимость серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью

**Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, В.В. Толкачева, А.Е. Соловьева**

Российский университет дружбы народов

Серелаксин — это рекомбинантный человеческий пептидный гормон релаксин-2, зарегистрированный в РФ для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН).

**Цель.** Оценка фармакокинетики (ФК) серелаксина при печеночной недостаточности.

**Материал и методы.** В открытом исследовании в параллельных группах у пациентов с легкой ( $n=9$ ), умеренной ( $n=8$ ) и тяжелой ( $n=8$ ) печеночной недостаточностью (классы А, В и С по Чайлд-Пью) и у соответствующих им лиц с нормальной функцией печени ( $n=24$ ) определяли некомпартментные параметры ФК и стандартные показатели безопасности после однократной 24-часовой внутривенной инфузии серелаксина 30 мкг/кг/сут.

**Результаты.** Во всех группах сывороточные концентрации серелаксина быстро возрастали в первые несколько часов после начала инфузии, а устойчивая концентрация препарата в крови достигалась постепенно (через 12-24 ч). После завершения инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро снижались со средним периодом полувыведения 7-8 ч. Все оцененные параметры ФК были сопоставимы у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и здоровых людей. Серьезных нежелательных явлений или прерываний инфузии препарата вследствие нежелательных явлений не регистрировали.

**Заключение.** Печеночная недостаточность не влияет на ФК и профиль безопасности серелаксина. У пациентов с нарушением функции печени при стандартном 48-часовом

режиме внутривенной инфузии коррекции дозы серелаксина не требуется.

**Ключевые слова.** Серелаксин, фармакокинетика, безопасность, печеночная недостаточность.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 60-66.**

Сердечная недостаточность (СН) — это одна из самых серьезных проблем общественного здравоохранения [1,2]. В мире СН страдают более 25 млн человек [3], в Российской Федерации — 5,1 млн [1]. Несмотря на неблагоприятный прогноз, ассоциированный с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [1-4], в течение последних нескольких десятилетий не достигнуто значимого прогресса в лечении пациентов с данной патологией [5]. Применение средств, рекомендуемых для уменьшения симптомов ОСН (диуретиков, вазодилаторов, инотропов), основывается на личном клиническом опыте и мнении экспертов, в то время как большинство новых препаратов в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ОСН не снижали смертность и частоту повторных госпитализаций или были небезопасными [5].

Инновационным препаратом, с которым связывают надежды в лечении пациентов с ОСН, является серелаксин — рекомбинантный человеческий пептидный гормон релаксин-2 [6-11]. Естественный релаксин-2 связывается со специфическими рецепторами RXFP1, сопряженными с G-белком. Рецепторы RXFP1 экспрессируются на эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий и вен, кардиомиоцитах, клетках

канальцев почек, в легких, печени, головном мозге. Стимуляция рецепторов сопровождается активацией NO-синтазы и эндотелина В-типа, экспрессией сосудистых факторов роста и матриксных металлопротеиназ, снижением отложения коллагена и антифибротическим, антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами и приводит к системной вазодилатации, увеличению почечного плазмотока, натрийуреза, неоангиогенеза, снижению фиброза и воспаления [7].

В 2009 г. в исследовании I фазы были продемонстрированы благоприятные гемодинамические эффекты серелаксина при СН в виде уменьшения давления в правом предсердии и давления заклинивания капилляров легких и снижения концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [8]. В пилотном исследовании IIb фазы Pre-RELAX-AHF (Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure) [9] и клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [10,11] у пациентов с ОСН, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут в сочетании со стандартной терапией, существенно уменьшилась одышка (оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы с анализом площади под кривой) и значительно реже наблюдалось ухудшение ОСН в течение первых 5 дней госпитализации. Терапия серелаксином обладала рядом органопротективных свойств и ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% ( $p=0,02$ ) [9]. В настоящее время проводится исследование III фазы RELAX-AHF2 (ClinicalTrials.gov идентификатор, NCT01870778) примерно у 6000 пациентов с ОСН, у которых оценивают влияние препарата на сердечно-сосудистую смертность в качестве первичной конечной точки. Серелаксин зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ОСН у пациентов с нормальным или повышенным АД в сочетании со стандартной терапией ОСН, в том числе петлевыми диуретиками [12].

Неотъемлемой частью программы исследований лекарственных веществ является изучение влияния печеночной недостаточности на параметры их фармакокинетики (ФК) с целью разработки рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции печени. Нарушение функции печени нередко наблюдается при СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [13,14,15]. Целью исследования была оценка ФК серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью.

### Материал и методы

**Участники исследования.** В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-70 лет с массой тела  $\geq 50$  кг, индексом массы тела 18-35 кг/м<sup>2</sup> и легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (классы по Чайлд-Пью А [5-6 баллов], В [7-9 баллов], С [10-15 баллов], соответственно). Контрольную группу составили здоровые добровольцы с нормальной функцией печени, подобранные к

каждому пациенту с печеночной недостаточностью по расе, полу, возрасту ( $\pm 5$  лет) и массе тела ( $\pm 15\%$ ). Критериями включения у пациентов с печеночной недостаточностью были систолическое АД 100-159 мм рт. ст., диастолическое АД 60-109 мм рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) 45-100 в минуту, у здоровых добровольцев – 100-139 мм рт. ст., 60-94 мм рт. ст. и 45-100 в минуту.

Критериями исключения у всех участников исследования служили поражение печени вследствие внепеченочных заболеваний, гиперчувствительность к исследуемому препарату, значимые изменения на ЭКГ, любое хирургическое или медицинское состояние, которое могло оказать существенное влияние на распределение и выведение препарата. У участников исследования не было анамнеза СН. Большинство пациентов с циррозом печени продолжали принимать постоянную терапию, включающую пропранолол, спиринолактон, урсодезоксихолевую кислоту, орнитин аспартат, торасемид, лактулозу, витамин В1 и витамин К. Предполагалось, что данная терапия не повлияет на результаты исследования.

Протокол клинического исследования, информация для пациента и форма информированного согласия были одобрены Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ и локальным этическим комитетом при Центре по изучению новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН. Всеми участниками исследования была подписана форма информированного согласия до визита скрининга.

**Дизайн исследования.** Проведено открытое фармакокинетическое исследование в параллельных группах. После скринингового этапа длительностью от 2 до 21 дня лиц, удовлетворяющих критериям включения, госпитализировали в исследовательский центр для исходной оценки (день -1) и проведения инфузии. Все участники исследования получили однократную 24-часовую внутривенную инфузию серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут. Участников выписывали из клиники на третий день. Последующие плановые визиты выполняли на четвертый и пятнадцатый день (период завершения исследования). Между двумя последними визитами участники исследования могли находиться дома, если отсутствовали опасения по поводу безопасности и переносимости препарата.

**Расчет размера выборки.** Расчет размера выборки основывался на сравнении площади под кривой (AUC) от нулевой до последней измеряемой концентрации препарата в сыворотке ( $AUC_{0-t_{last}}$ ) и AUC от нуля до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ) в группах пациентов с печеночной недостаточностью и в контрольной группе. В предыдущих исследованиях у пациентов с СН коэффициент вариации AUC серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут составил 21%. Если в каждую группу включить не менее 8 участников, то при увеличении экспозиции препарата на 40%, 90% доверительный интервал (ДИ) отношения параметров ФК при коэффициенте вариации 21% будет находиться в интервале 1,18-1,66. При увеличении коэффициента вариации до 30%, 90% ДИ будет находиться в интервале 1,10-1,78, что считалось достаточным для целей исследования.

**Оценка ФК.** Для оценки параметров ФК серелаксина у всех участников исследования брали образцы крови до приема исследуемого препарата и через 15 мин, 1, 3, 6, 12, 24 ч после начала инфузии и через 48 ч после окончания инфузии. Кровь центрифугировали с охлаждением (+4°C), а сыворотку хранили в криобирках при температуре -70°C до проведения анализа. Концентрацию серелаксина в сыворотке определяли с помощью валидированного "сэндвич"-метода иммуноферментного анализа в лаборатории Clinical Reference Laboratory, Великобритания. Пределы количественного определения серелаксина составили от 15,6 до 500 мкг/мл. Концентрации препарата ниже количественно-

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика групп

	Печеночная недостаточность				Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)	Все пациенты (n=25)	
Возраст, лет	53,8±5,6	51,4±6,4	50,3±12,2	51,9±8,3	52,2±9,5
Мужчины, n (%)	6 (66,7)	5 (62,5)	5 (62,5)	16 (64,0)	15 (62,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±4,1	27,9±5,1	29,1±4,4	28,4±4,4	27,1±4,1

го предела определения считали равными нулю. Анализ был специфичен по отношению к человеческому релаксину-2. Перекрестной реактивности с человеческим релаксином-1 или релаксином-3 в концентрациях выше 50 и 500 нг/мл, соответственно, не было.

Первичными некомпартментными параметрами ФК были  $AUC_{0-48h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и концентрация препарата в сыворотке крови через 24 ч после начала инфузии ( $C_{24h}$ ) с поправкой на фактическую дозу. Дополнительными некомпартментными параметрами ФК были среднее время удержания препарата в плазме крови, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), системный клиренс из сыворотки крови и объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ). Параметры ФК рассчитывали с помощью программы WinNonlin. Значения  $AUC_{0-48h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{24h}$  серелаксина сравнивали между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (легкой, средней и тяжелой) и между группами пациентов с печеночной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

**Оценка безопасности.** У всех участников исследования проводили стандартную оценку безопасности, включающую физический осмотр, АД и ЧСС, ЭКГ в 12 отведениях, общий и биохимический анализы крови, показатели коагуляции и общий анализ мочи. У всех участников оценивали наличие нежелательных явлений (НЯ).

**Статистическая обработка результатов.** Логарифмированные параметры ФК определяли отдельно с использованием линейной смешанной модели влияния. Каждую группу пациентов с нарушением функции печени (легким, средним и тяжелым) рассматривали в качестве фиксированного эффекта, каждую подобранную по демографическим характеристикам пару контрольной группы – в качестве случайного эффекта. Наименьшие площади отмечали для каждой группы, различия между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и контрольной группой оценивали по логарифмической шкале с соответствующими 90% ДИ. Вычислены обратно-трансформируемые коэффициенты и 90% ДИ. Для всех пациентов с печеночной недостаточностью выполняли регрессионный анализ первичных параметров ФК и баллов по шкале Чайлд-Пью, который продемонстрирован диаграммами рассеяния.

## Результаты

**Исследуемая выборка.** В открытое исследование в параллельных группах включено 49 участников европеоидной

расы, в том числе 25 пациентов с печеночной недостаточностью различной степени (легкая у 9, умеренная у 8 и тяжелая у 8) и 24 здоровых добровольца, которые составили контрольную группу. Все участники были включены в анализ безопасности, а 48 участников, завершивших исследование, – в фармакокинетический анализ. Один пациент с умеренным нарушением функции печени отозвал информированное согласие после 4-часовой инфузии. Впоследствии он был заменен. Демографические показатели были относительно сопоставимыми внутри группы пациентов с печеночной недостаточностью и между группами пациентов с печеночной недостаточностью и контрольной группой (табл. 1).

**Влияние печеночной недостаточности на ФК серелаксина.** Серелаксин назначали всем участникам в виде однократной внутривенной 24-часовой инфузии в дозе 30 мкг/кг/сут. В первые несколько часов после начала инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро возрастали, а устойчивая концентрация препарата в крови достигалась постепенно (через 12-24 ч). После завершения инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро снижались со средним периодом полувыведения 7-8 ч (рис. 1).

Фармакокинетические параметры серелаксина были сопоставимы между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и здоровыми добровольцами (табл. 2). Кроме того, при статистическом анализе первичных некомпартментных параметров ФК (кроме объема распределения) не выявлено различий между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, а также между пациентами с заболеваниями печени и здоровыми добровольцами (табл. 3). При регрессионном анализе наблюдалось небольшое повышение средних значений  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{24h}$  при ухудшении функции печени, которое не достигло статистической значимости (рис. 2).

Незапланированное прерывание инфузии (максимально на 5-10 мин) для гигиенических процедур отмечалось у 29 из 49 участников, прерывов во введе-

ТАБЛИЦА 2. Первичные и вторичные некомпартментные фармакокинетические параметры

ФК параметр	Печеночная недостаточность			Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)	
$AUC_{0-48h}$ , ч×кг×нг/мл/мкг	10,1 (15,7)	10,5 (34,3)	9,9 (27,9)	10,2 (23,1)
$AUC_{0-\infty}$ , ч×кг×нг/мл/мкг	10,2 (15,7)	10,6 (33,9)	10,0 (28,2)	10,3 (23,4)
$C_{24h}$ , кг×нг/мл/мкг	0,383 (21,8)	0,347 (70,1)	0,410 (27,0)	0,394 (25,2)
Среднее время удержания, ч	3,55 (12,3)	3,77 (29,5)	4,25 (24,3)	3,29 (38,2)
$T_{1/2}$ , ч	7,64 (8,5)	7,74 (12,5)	6,87 (24,1)	7,82 (22,0)
Клиренс, мл/кг×ч	98,1 (15,7)	94,4 (33,9)	99,6 (28,2)	97,5 (23,4)
$V_{ss}$ , мл/кг	348 (20,7)	355 (49,2)	422 (29,5)	320 (41,1)

Примечание: представлены средние геометрические значения (коэффициент вариации, %)

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

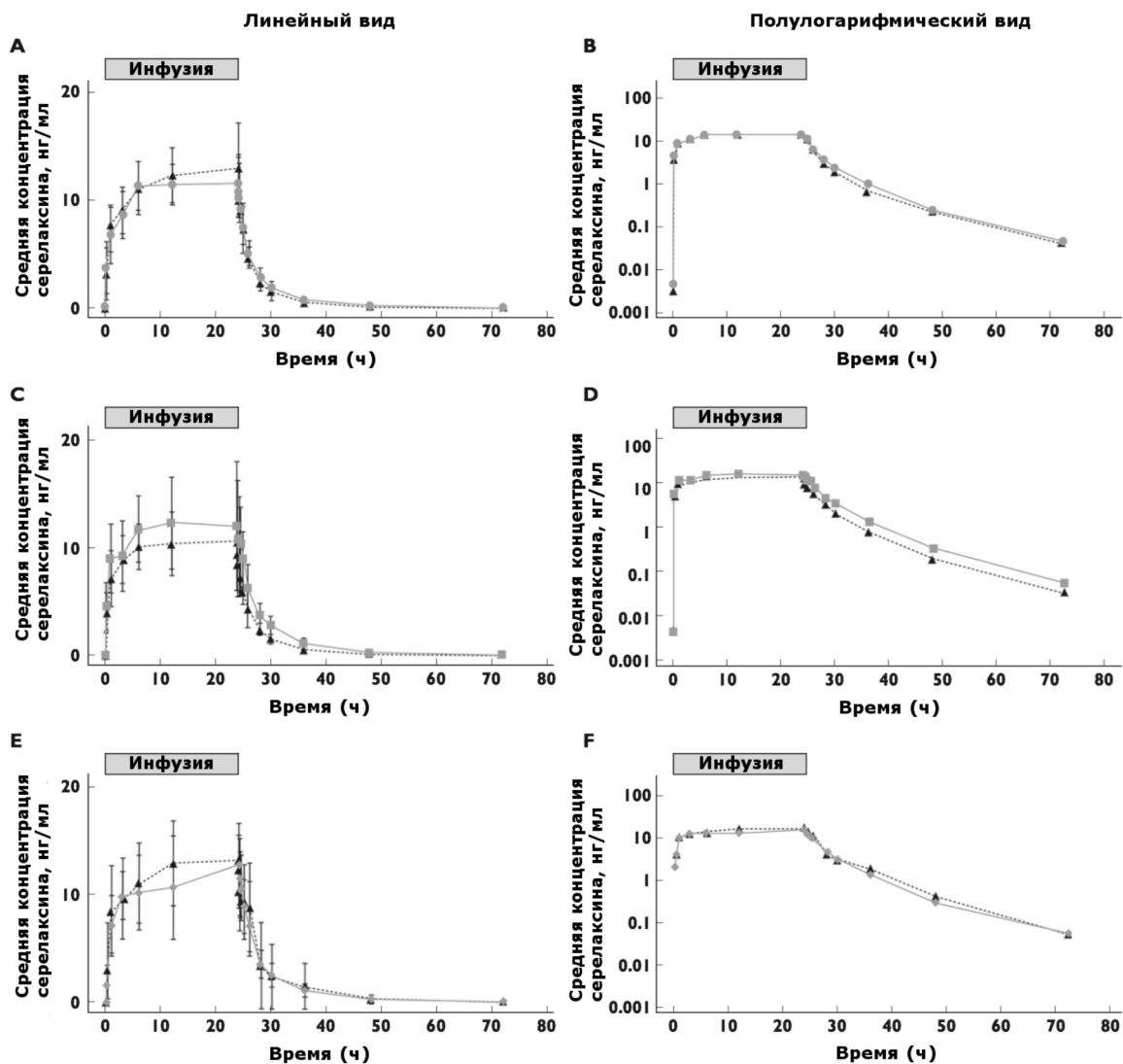


Рис. 1. Профили зависимости концентрации серелаксина от времени. Приведены средние арифметические значения со стандартным отклонением в линейном и полулогарифмическом виде для групп пациентов с легкой (А, В), умеренной (С, D) и тяжелой (Е, F) печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами. Кружки - легкая печеночная недостаточность (n=8); квадратики - умеренная печеночная недостаточность (n=8); ромбы - тяжелая печеночная недостаточность (n=8); треугольники - здоровые (n=24)

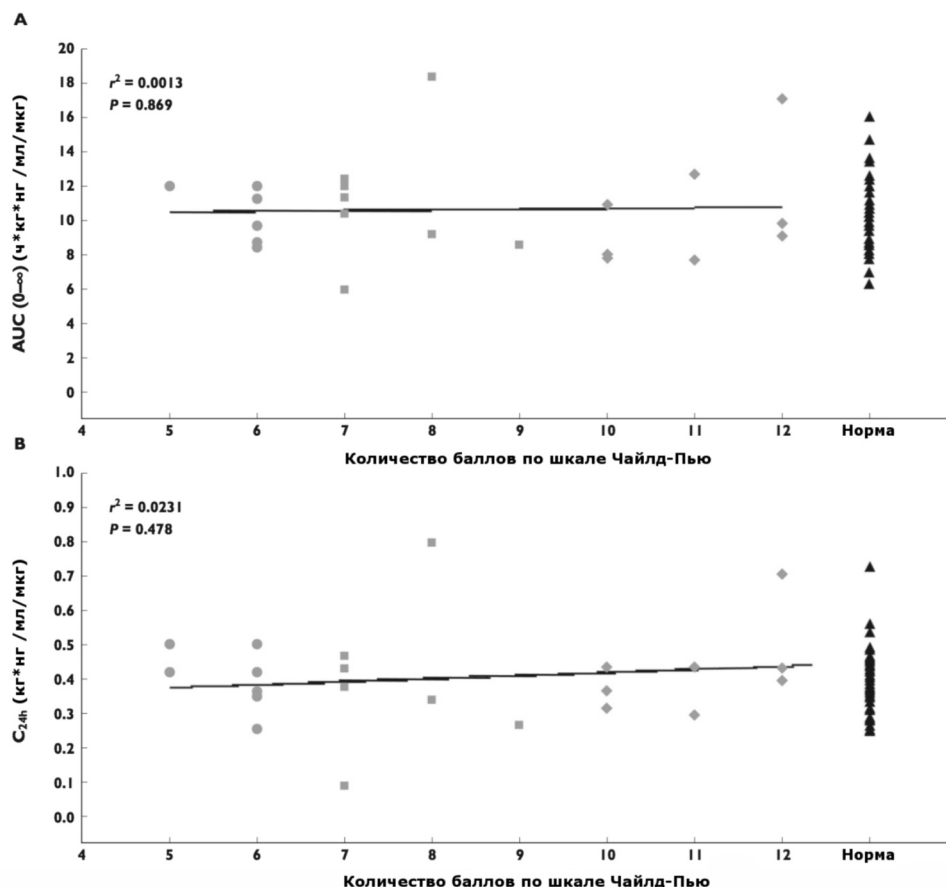
нии препарата в первые 3 ч не было. Влияние прерывания инфузии на ФК препарата проанализировали отдельно. Средние профили ФК и итоговые статистические параметры ФК в общей группе были сходными при включении и исключении пациентов с короткими перерывами в инфузии препарата. Таким образом, временное прерывание введения препарата оказало минимальное влияние на конечные результаты и вывод исследования.

**Безопасность и переносимость серелаксина.** НЯ отмечены у 5 участников, в том числе у 2 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и у 3 здоровых добровольцев. Одно НЯ (головная боль у здорового добровольца) было предположительно, по мнению исследователя, связано с исследуемым препаратом. Два

НЯ (диспепсия и головная боль) были умеренно выраженными, все остальные — незначительно выраженными. Серьезных НЯ не было, а все зарегистрированные НЯ завершились без последствий.

В целом систолическое и диастолическое АД во время инфузии серелаксина снижалось, однако у участников исследования не наблюдалось признаков гипотонии или снижения АД менее 90/50 мм рт. ст., которые бы потребовали прекращения введения препарата в соответствии с протоколом. У одного участника исследования наблюдалось транзитное бессимптомное снижение систолического АД с 95 до 86 мм рт. ст. и диастолического АД с 60 до 51 мм рт. ст. Инфузия была продолжена, НЯ не регистрировалось. После инфузии препарата отмечались небольшие изменения ЧСС (уве-

## ФАРМАКОКИНЕТИКА



**Рис. 2.** Регрессионный анализ первичных фармакокинетических параметров в зависимости от степени печеночной недостаточности. (А) Доза-нормированный показатель  $AUC_{0-\infty}$  серелаксина и (Б) доза-нормированный показатель  $C_{24h}$  серелаксина нанесены в зависимости от количества баллов по шкале Чайлд-Пью у всех пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами. Круги - легкая печеночная недостаточность (n=8); квадратики - умеренная печеночная недостаточность (n=8); ромбы - тяжелая печеночная недостаточность (n=8); треугольники - здоровые (n=24)

личение или снижение), однако клинически значимого тренда не установлено.

Стандартное клиничко-лабораторное обследование проводилось на скрининге, непосредственно перед, во время и после инфузии препарата, а также на завершающем визите. У большинства участников имелся хотя бы один результат лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, коагуляция и

анализ мочи), выходящий за пределы нормальных значений. У двух участников зарегистрированы НЯ незначительной выраженности в виде снижения концентрации гемоглобина и гипербилирубинемии, которые были бессимптомными и не были расценены как связанные с исследуемым препаратом. В целом устойчивых и значимых изменений лабораторных параметров безопасности не выявлено.

**ТАБЛИЦА 3.** Статистический анализ первичных некомпартментных параметров

ФК параметр	Степень печеночной недостаточности	Средние геометрические		Печеночная недостаточность/здоровые (90% ДИ)
		Печеночная недостаточность (n=8)	Контроль (n=8)	
$AUC_{0-48h}$ , ч*кг*нг/мл/мкг	Легкая	10,1	10,4	0,973 (0,821-1,154)
	Умеренная	10,5	8,9	1,169 (0,942-1,452)
	Тяжелая	9,9	11,3	0,878 (0,667-1,155)
$AUC_{0-\infty}$ , ч*кг*нг/мл/мкг	Легкая	10,2	10,5	0,975 (0,822-1,157)
	Умеренная	10,6	9,0	1,175 (0,948-1,457)
	Тяжелая	10,0	11,5	0,877 (0,666-1,154)
$C_{24h}$ , кг*нг/мл/мкг	Легкая	0,383	0,41	0,924 (0,689-1,238)
	Умеренная	0,347	0,34	1,006 (0,665-1,520)
	Тяжелая	0,410	0,43	0,955 (0,753-1,211)

## Обсуждение

Серелаксин – инновационный препарат, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения ОСН в дополнение к стандартной терапии. У пациентов с ОСН часто наблюдаются нарушения функции печени, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Для оценки возможности использования серелаксина в широкой популяции пациентов с ОСН и определения режима дозирования в особых ситуациях, как неотъемлемая часть программы клинического изучения препарата, были изучены эффекты печеночной недостаточности на ФК, безопасность и переносимость серелаксина.

По данным предыдущих фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев и пациентов с СН, получавших серелаксин в виде внутривенной инфузии, максимальная концентрация в сыворотке крови достигалась через 4–6 ч после начала инфузии, площадь под кривой и общий клиренс серелаксина в равновесном состоянии были примерно одинаковыми. Предполагается, что *in vivo* серелаксин распадается с образованием небольших пептидов и аминокислот и утилизируется тем же путем, что и эндогенный релаксин-2 человека [16]. Серелаксин быстро выводится, основным путем его выведения является катаболизм пептидазами и протеазами в разных тканях организма, включая печень и почки [17,18]. Период полувыведения после завершения внутривенного введения составляет от 7 до 15,9 ч, а клиренс серелаксина из сыворотки крови – от 82 до 229 мл/кг/ч [12]. Отсутствуют доказательства взаимодействия препарата с системой цитохрома P450.

В настоящем исследовании ФК серелаксина у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и у здоровых добровольцев показано сопоставимое распределение параметров ФК у всех участников. Установлено отсутствие очевидных различий между параметрами ФК в группах в зависимости от пола, возраста и массы тела. Не выявлено различий некомпартментных параметров ФК (кроме объема распределения) между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, а также между пациентами с печеночной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

Серелаксин хорошо переносился. Клинически значимых эпизодов гипотонии не было отмечено ни у пациентов с печеночной недостаточностью, ни у здоровых добровольцев.

Возможным ограничением данного исследования является длительность инфузии. Участники получили 24-часовую инфузию серелаксина, в то время как рекомендуемая длительность введения препарата у больных ОСН составляет 48 ч [9,12]. Однако в данном исследовании серелаксин вводился в терапевтической дозе (30 мкг/кг/сут), а благодаря быстрому клиренсу препарата равновесная концентрация, соответствовавшая терапев-

тической, была достигнута уже через 12–24 ч после начала инфузии.

## Заключение

Печеночная недостаточность не влияет на ФК и профиль безопасности серелаксина. У пациентов с нарушением функции печени при стандартном режиме внутривенной 48-часовой инфузии серелаксина 30 мкг/кг/сут коррекция дозы не требуется.

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013;14(7):380–2.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Europ Heart J* 2012;33:1787–1847.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–33.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–e239.
5. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958–66.
6. Cotter G, Milo O, Davison BA. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11(1):19–30.
7. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:321–9.
8. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail* 2009;15:182–90.
9. 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.
10. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:75–82.
11. 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;381:29–39.
12. Серелаксин (Serelaxin): инструкция, применение и формула. [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6516.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6516.htm).
13. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(24):2397–405.
14. Nikolau M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:742–9.
15. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest* 2012;42:53–163.
16. 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.
17. Bennett RG, Heimann DG, Hamel FG. Degradation of relaxin family peptides by insulin-degrading enzyme. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:38–41.
18. Cossum PA, Dwyer KA, Roth M, et al. The disposition of a human relaxin (hRlx-2) in pregnant and nonpregnant rats. *Pharm Res* 1992;9:419–24.

## Pharmacokinetics, safety and tolerability of serelaxin in patients with hepatic impairment

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, V.V. Tolkacheva, A.E. Solovyeva

Serelaxin is a recombinant human relaxin-2 that is approved in Russia for the treatment of acute heart failure.

**Aim.** To evaluate the pharmacokinetics (PK) of serelaxin in patients with hepatic impairment.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

**Material and methods.** In this open-label, parallel group study non-compartmental PK parameters of serelaxin and standard safety assessments following a single 24 h intravenous infusion 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  were compared between patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (cirrhosis Child-Pugh class A, B or C) and healthy matched controls.

**Results.** In all groups the serum concentration of serelaxin increased within the first few hours of infusion, reached steady-state at 12-24 h and then declined following completion of infusion, with a mean terminal half-life of 7-8 h. All PK

parameters were comparable between each group of patients with hepatic impairment and healthy controls. No serious adverse events or discontinuations due to adverse events were reported.

**Conclusion.** The PK and safety profile of serelaxin were not affected by hepatic impairment. No dose adjustment is needed for serelaxin treatment of 48 h infusion in patients with hepatic impairment.

**Key words.** *Serelaxin, pharmacokinetics, safety, hepatic impairment.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 60-66.**