



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

# Клинический опыт успешного применения серелаксина при лечении тяжелой застойной сердечной недостаточности

А.Е. Соловьева<sup>1</sup>, С.В. Виллевалде<sup>1,2</sup>, Л.А. Бабаева<sup>1</sup>,  
 А.С. Моисеев<sup>2</sup>, А.С. Мильто<sup>1,3</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

<sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №64 Департамента здравоохранения города Москвы

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым появлением или прогрессированием симптомов СН, гемодинамическими изменениями и частым развитием повреждения органов-мишеней. В последние годы большие надежды в лечении пациентов с ОСН связывают с новым лекарственным средством — серелаксином — рекомбинантной молекулой человеческого гормона релаксина-2. В представленном клиническом наблюдении у пациента с тяжелой декомпенсированной СН 48-часовая инфузия препарата сопровождалась быстрым уменьшением симптомов СН, увеличением диуреза, регрессом застоя по данным биоимпедансного векторного анализа, увеличением фракции выброса и ударного объема левого желудочка, снижением уровня NT-proBNP, маркеров повреждения печени, сывороточного креатинина, без развития нежелательных явлений.

**Ключевые слова.** Острая сердечная недостаточность, лечение, серелаксин.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 57-62.**

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым появлением или усилением симптомов и признаков СН, требующий госпитализации и неотложной медицинской помощи [1]. ОСН является одной из главных медико-социальных проблем во всем мире в связи с большой распространенностью и ожидаемым ее увеличением на 46% к 2030 г., частыми повторными госпитализациями и высокими показателями смертности пациентов [2]. Ведущим патофизиологическим меха-

низмом ОСН и фактором, определяющим потребность в госпитализации, является системный застой крови [3], уменьшение которого обеспечивает не только облегчение симптомов, но также может улучшить выживаемость пациентов и снизить риск повторных госпитализаций [4]. В реальной клинической практике полное устранение застоя крови остается сложной задачей. Петлевые диуретики могут быть недостаточно эффективными ввиду развития резистентности, феномена рикошета, вторичной нейрогуморальной активации [5]. Почти у каждого четвертого пациента перед выпиской из стационара сохраняются симптомы гипергидратации [6,7], в связи с чем главным направлением лечения пациентов с ОСН являются устранение застоя крови и достижение эуволемии. Помимо попыток изменения режима стандартной диуретической терапии, применения ультрафильтрации и натрийуретических доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в последние годы большие надежды в лечении пациентов с ОСН связывают с серелаксином.

Серелаксин является рекомбинантной молекулой человеческого гормона релаксина-2 — важным медиатором адаптивных гемодинамических изменений во время беременности. Серелаксин уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс, улучшает почечный кровоток и функцию почек [8-10]. У пациентов с ОСН в пилотном исследовании IIb фазы Pre-RELAX-AHF (n=234) [11] и крупном клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF [12] (n=1161) добавление серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут к стандартной терапии привело к значительному уменьшению одышки, которую оценивали с

Адрес: 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и анализа площади под кривой. Другие признаки застоя крови также существенно уменьшились. У пациентов, получавших серелаксин, реже наблюдалось ухудшение СН и повышение маркеров органного повреждения, таких как уровни тропонина, NT-proBNP, аминотрансфераз, креатинина, отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% ( $p=0,028$ ) [12,13]. Серелаксин обладает рядом преимуществ по сравнению со стандартной терапией СН – краткосрочными положительными эффектами на симптомы СН и системный эффе́к крови, благоприятным профилем безопасности в отношении повреждения органов-мишеней и долгосрочным позитивным влиянием на исходы СН. В России серелаксин зарегистрирован для применения у пациентов с ОСН и нормальным или повышенным АД одновременно со стандартной терапией, однако опыт применения препарата в российской популяции ограничен [14-17].

Приводится описание тяжелой декомпенсированной СН у пациента Т., 75 лет, травильщика (более 20 лет работал с плавиковой кислотой), без семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых осложнений. В течение 5 лет артериальная гипертония (до 200/100 мм рт. ст.), однако антигипертензивные препараты не получал. За год до госпитализации диагностирован сахарный диабет 2 типа. В течение года постоянно принимал метформин 1000 мг/сут и глиме́пирид 4 мг/сут. За 3 месяца до госпитализации отметил появление и постепенное нарастание отеков нижних конечностей, увеличение объема живота, низкую переносимость физических нагрузок. На фоне диуретической терапии фуросемидом 40 мг/сут и тора́семидом 5 мг/сут отечный синдром сохранялся. В течение недели до госпитализации выраженная слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, однократный эпизод лихорадки до 39°C, в связи с чем был госпитализирован в терапевтическое отделение скоропомощного городского стационара.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании. Положение ортопноэ (45°). Кожные покровы обычного цвета и влажности. Умеренный цианоз губ. Набухшие яремные вены 12 см. Массивный отечный синдром до степени анасарки – симметричные отеки ног до бедер, мошонки, передней брюшной стенки, поясницы, задней поверхности грудной клетки. Масса тела 103 кг. Окружность живота 123 см. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Ослабление дыхания ниже углов лопаток с обеих сторон, там же ослабление голосового дрожания и притупление перкуторного звука. Хрипы не выслушиваются. Сатурация кислорода на воздухе 94%. Перкуторно: расширение границ сердца влево и вниз на 1 см, вправо на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент II тона на легочной артерии. Частота сердечных сокращений 120 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Ненапряженный асцит. Размеры печени по Курлову 13/5-9-9 см, при пальпации край печени тугоэластической консистенции, закруглен. Стул и мочеиспускание не нарушены.



**Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки при поступлении**

На ЭКГ – фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений 118 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях, регресс зубца R в отведениях V1-V3. Одиночная желудочковая экстрасистолия.

Рентгенография легких – кардиомегалия, венозный застой в легких, правосторонний гидроторакс до переднего отрезка V ребра (рис. 1).

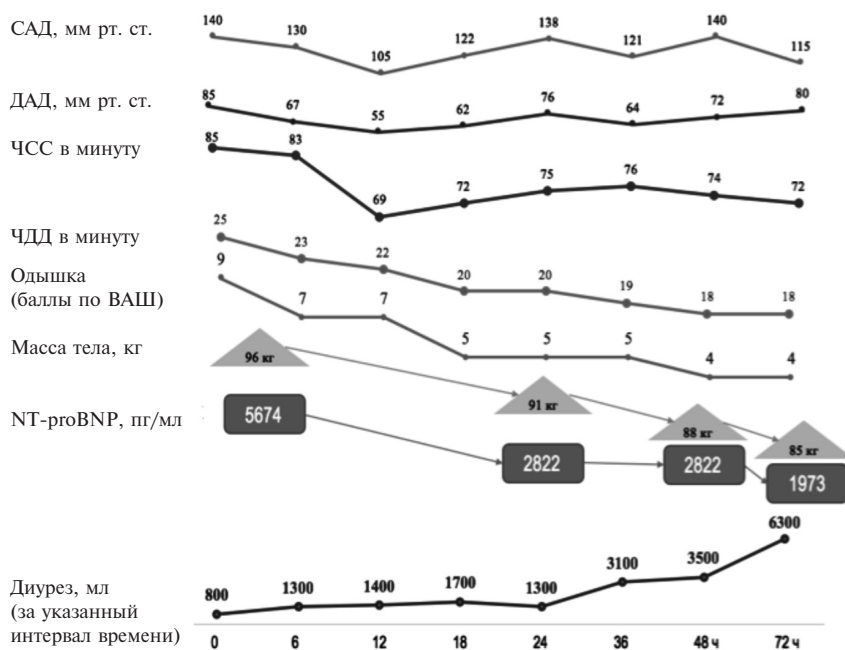
При эхокардиографии при поступлении дилатация всех полостей сердца (левое предсердие 4,8 см, конечный диастолический размер левого желудочка [ЛЖ] 5,8 см, конечный систолический размер ЛЖ 5,3 см, правый желудочек 3,2 см, правое предсердие 4,8 × 6,5 см), эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 152 г/м<sup>2</sup>, относительная толщина стенок 0,36), снижение фракции выброса ЛЖ до 20% на фоне диффузного снижения сократимости ЛЖ. Расширение нижней полой вены до 2,7 см (реакция на фазы дыхания <50%), легочная гипертония 2 степени, недостаточность митрального клапана 2 степени, недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, расширение воротной вены, асцит (до 10 л).

В общем анализе крови при поступлении нейтрофильный лейкоцитоз  $17,2 \times 10^9/\text{л}$  без палочкоядерного сдвига, эритроциты  $4,84 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 130 г/л, СОЭ 14 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение содержания С-реактивного белка до 88,2 мг/л, гипонатриемия 130 ммоль/л, гипопротейнемия 65 г/л, гипоальбуминемия 33 г/л, креатинин 111 мкмоль/л (СКФ<sub>ЕРП</sub> 56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), снижение уровня холестерина до 2,66 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,79 ммоль/л, умеренное снижение холинэстеразы до 3,77 Ед/л. Гликемия натощак 9,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,28%. Показатели кислотно-основного состояния без значимых отклонений (рН 7,38). Коагулограмма в норме. В общем анализе мочи: глюкозурия 2,8 ммоль/л, лейкоциты 28-30 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения, белок 0,66 г/л, кетоновые тела слабоположи-



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



**Рис. 2.** Динамика клинико-лабораторных параметров во время инфузии серелаксина. 0 для диуреза (800 мл мочи) – диурез к 16:00 в день начала инфузии серелаксина

тельные.

Таким образом, ведущим в клинической картине был синдром СН со сниженной ФВ и выраженным системным застоем крови. Поражение миокарда рассматривалось в рамках декомпенсации гипертонического сердца у пациента с длительным анамнезом неконтролируемой артериальной гипертензии. Не исключалась также роль аритмогенной и диабетической кардиомиопатии в генезе СН.

Пациент получал стандартную терапию СН – внутривенную инфузию изосорбида динитрата 1,2 мг/ч, фуросемид 60 мг внутривенно, фозиноприл 5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, дигоксин 0,125 мг/сут, антигипергликемические препараты – глибенкламид 7 мг/сут, метформин 500 мг два раза в сутки. Для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациента с декомпенсацией СН проводилась терапия гепарином 5000 Ед 3 раза в сутки подкожно. В связи с однократным эпизодом лихорадки на амбулаторном этапе, лабораторными признаками воспаления, лейкоцитурией, выраженным застоем крови по малому кругу кровообращения пациенту была эмпирически назначена терапия амоксициллином/клавуланатом 1,5 г 3 раза в сутки внутривенно. У пациента дважды наблюдались эпизоды гипогликемии до 2,2 ммоль/л, в связи с чем были отменены пероральные сахароснижающие средства, назначен инсулин гларгин 4 Ед подкожно, инъекции инсулина короткого действия под контролем суточной гликемии. На 5-е сутки госпитализации лабораторный воспалительный синдром и синдром мочевого инфекции регрессировали, протеинурия уменьшилась до 0,37 г/л. В течение недели отмечены небольшое снижение массы тела со 103 до 96 кг, в связи с чем была увеличена доза петлевых диуретиков, однако сохраня-

лись отечно-асцитический синдром, одышка при минимальной физической нагрузке и в покое. Было принято решение добавить к терапии серелаксин в виде 48-часовой инфузии в дозе 30 мкг/кг/сут с учетом массы тела (3,5 мл). Перед инфузией препарата спонтанно восстановился синусовый ритм. Выявлен синдром холестаза (прямой билирубин 7 мкмоль/л [в 2 раза выше верхней границы нормы – ВГН], гамма-глутамилтранспептидаза 126 Ед/л [2,5 ВГН], щелочная фосфатаза 165 Ед/л [1,4 ВГН]), который считали следствием холестатического варианта сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации СН. Обращало на себя внимание нарастание активности аминотрансфераз (АЛТ до 47 Ед/л, АСТ до 40 Ед/л) по сравнению со значениями при поступлении, а также значимое повышение содержания NT-proBNP до 5674 пг/мл.

АД перед началом инфузии серелаксина составило 140/85 мм рт. ст. Противопоказания к введению препарата отсутствовали. Субъективная оценка одышки пациентом – 9 баллов по 10-балльной ВАШ. У пациента имелись признаки тяжелой гипергидратации по данным биоимпедансного анализа (БИВА): активное сопротивление (Хс/ч) – 139,6 Ом/м, реактивное (R/ч) – 6,7 Ом/м. При эхокардиографии сохранялась дилатация нижней полой вены до 2,7 см, трикуспидальная регургитация 3 степени, легочная гипертензия 2 степени, фракция выброса ЛЖ 24%.

Инфузия серелаксина привела к значительному уменьшению субъективных симптомов и признаков СН, увеличению диуреза и снижению систолического АД, частоты сердечных сокращений и дыхания и уровня NT-proBNP (рис. 2), увеличению активного и реактивного сопротивления по данным БИВА, что свидетельствовало об уменьшении гидратации (рис. 3). Уже через 6 ч после начала инфузии препарата выраженность одышки уменьшилась до 7 баллов по ВАШ, а через 24 ч – до 5 баллов. Кроме того, наблюдались уменьшение ортопноэ (2 подушки), степени набухания шейных вен (9 см) и массы тела на 5 кг (до 91 кг).

Во время 24-часовой инфузии серелаксина диурез составил 5700 мл (по сравнению с 2400 мл в предыдущие сутки при увеличении дозы петлевых диуретиков на 40 мг/сут). После 48-часовой непрерывной инфузии препарата состояние пациента стабилизировалось, существенно уменьшился отек поясницы и мошонки, сохранялись одышка при умеренной нагрузке (4 балла), ортопноэ (1 подушка), отеки голеней и стоп. Диурез за вторые сутки инфузии составил 6600 мл, масса тела снизилась до 88 кг. В связи с достигнутым выраженным диуретическим ответом для профилактики дегидрата-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

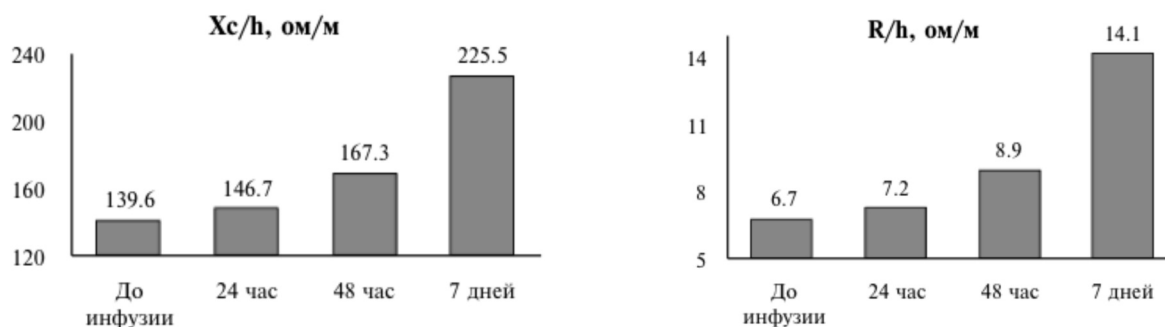


Рис. 3. Динамика застоя крови по данным БИВА на фоне инфузии серелаксина

ТАБЛИЦА 1. Влияние серелаксина на параметры левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС)

	До инфузии	24 ч	18-е сутки
Артериальный эластанс (Ea), мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	3,14	2,36	1,99
Левожелудочковый эластанс (Ees), мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	0,99	0,88	0,79
Индекс ЛЖАС (Ea/Ees)	3,17	2,68	2,52

ции и резкого снижения объема циркулирующей крови проводилась дополнительная инфузия солевых растворов в объеме 900 мл.

Инфузия серелаксина сопровождалась снижением частоты сердечных сокращений с 85 до 75 в минуту за первые 24 ч, до 72 в минуту за 48 ч. Частота дыхания за 48 ч уменьшилась с 28 до 18 движений в минуту. При клиническом измерении АД не было зафиксировано снижения систолического АД, требующего отмены или снижения дозы препарата.

При эхокардиографии в динамике отмечались увеличение фракции выброса ЛЖ до 27%, повышение ударного объема, существенное снижение трикуспидальной регургитации, нормализация диаметра нижней полой вены с сохранением реакции на фазы дыхания.

Терапия серелаксином привела к снижению индекса левожелудочково-артериального сопряжения, что является благоприятным эффектом у пациентов с СН с низкой фракцией выброса (табл. 1).

На фоне инфузии серелаксина выявлены снижение уровня креатинина сыворотки и увеличение СКФ,

отсутствие значимого влияния на сывороточные концентрации натрия и постепенное улучшение показателей функции печени (рис. 4).

При суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и в аорте (BPlab Vasotens) максимальное снижение АД отмечалось в период 6-12 ч от начала инфузии (средний уровень систолического АД снизился на 19 мм рт. ст.), однако данный период приходился на ночное время, в связи с чем тенденция к снижению АД могла быть физиологической. В целом в течение 48-часового мониторингования не выявлено устойчивого изменения АД, а также прямых и косвенных показателей артериальной ригидности (табл. 2).

На следующие сутки после прекращения инфузии пациент был переведен в отделение терапии, где продолжил стандартную терапию СН (фозиноприл с титрованием дозы до 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг с увеличением дозы до 5 мг, спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 80 мг внутривенно, затем внутрь), гепарин 5000 Ед 3 раза в сутки подкожно. Сохранялся адекватный суточный диурез (около 2000-3000 мл) при отсутствии признаков ухудшения функции почек.

Перед выпиской на 18-е сутки клинические признаки застоя крови, в частности асцит, не определялись. За время госпитализации масса тела снизилась на 24,2 кг. На рентгенограмме органов грудной клетки венозный застой и правосторонний гидроторакс регрессировали (рис. 5). При БИВА активное сопротивление (Xc/h) увеличилось до 225,5 Ом/м, реактивное (R/h) – до 14,1 Ом/м, что соответствовало легкому застою. Улучшились

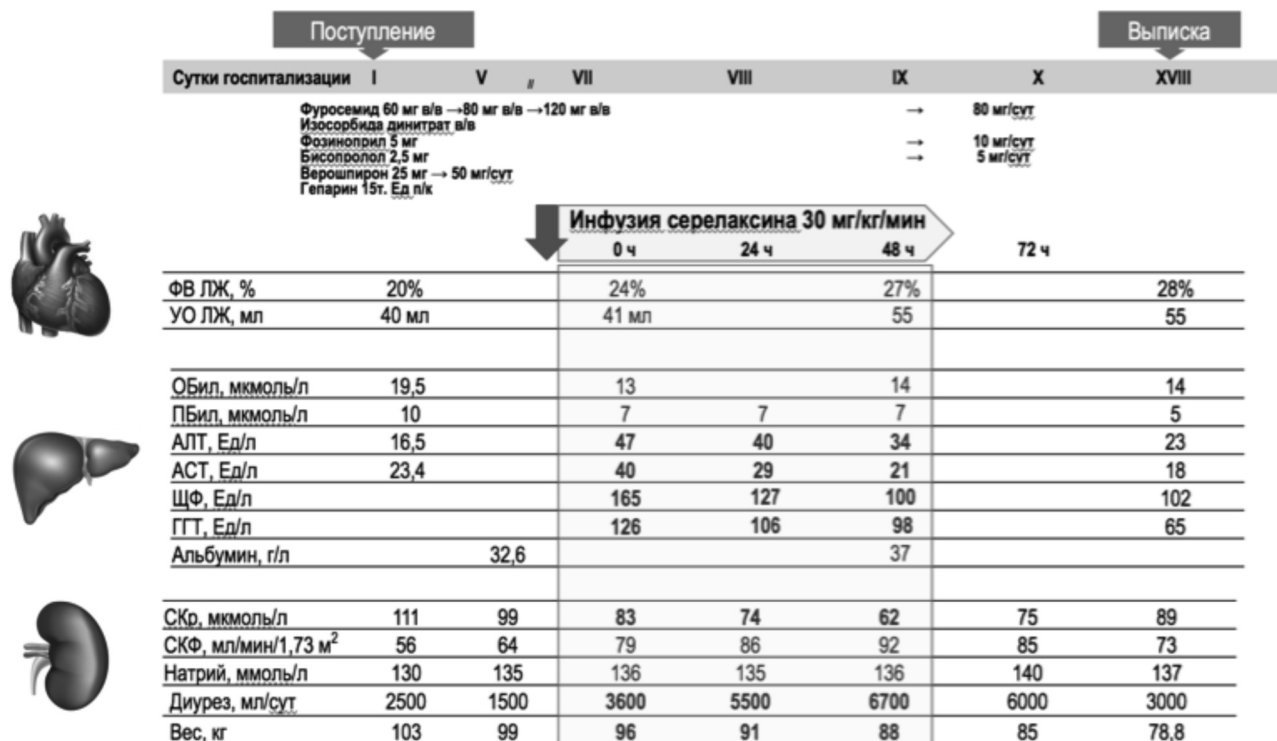
ТАБЛИЦА 2. Влияние серелаксина на АД и показатели ригидности артерий при суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и аорте (BPlab Vasotens)

Параметры	Интервал времени по отношению к инфузии серелаксина						
	3 часа до инфузии	0-6 ч	6-12 ч	12-24 ч	24-36 ч	36-48 ч	48-72 ч
САД, мм рт. ст.	140	135	121	133	144	132	141
Среднее АД, мм рт. ст.	108	104	94	107	116	106	116
ДАД, мм рт. ст.	89	74	72	78	83	80	82
ПАД, мм рт. ст.	50	60	49	55	61	52	59
ЧСС, в мин	84	78	71	72	76	78	69
СРПВ, м/с	12	11	10	12	13	13	13
Центральное САД, мм рт. ст.	129	120	110	122	135	122	130
Индекс аугментации, %	28	13	-2	14	35	30	27
Амплификация пульсового давления, %	135	135	131	128	125	129	129

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



**Рис. 4. Эффекты серелаксина.** ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, УО – ударный объем, ОБил – общий билирубин, ПБил – прямой билирубин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, СКр – креатинин сыворотки, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

показатели функции печени, не наблюдалось ухудшения функции почек (рис. 4). Симптомы СН были стабилизированы на уровне II класса по NYHA.

Таким образом, применение серелаксина у пациента с тяжелой застойной СН сопровождалось существенным увеличением диуреза и уменьшением симптомов застоя крови по сравнению со стандартной терапией петлевыми диуретиками и нитратами, быстрым регрессом маркеров нарушения функции печени в сочетании с отсутствием отрицательного влияния на функцию почек и клинически значимого снижения АД.

Серелаксин связывается со специфическими RFXP1 рецепторами релаксина-2, главным образом располо-

женными в эндотелии сосудов, сердце и почках [8]. Препарат вызывает вазорелаксацию за счет высвобождения оксида азота, стимуляции синтеза простаноидов и эндотелиального фактора гиперполяризации, а также антагонизма к вазоконстрикторным факторам. В отличие от классических вазодилататоров (таких как нитраты), вызывающих системную вазодилатацию, серелаксин обладает тропностью к определенным сосудистым бассейнам в связи с неравномерной локализацией его рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках разных сосудов [8,19,20]. В экспериментальных работах препарат не оказывал существенного влияния на тонус бедренных, мелких церебральных и легочных артерий, однако способствовал пролонгированной эндотелий-зависимой релаксации аорты и брыжеечных артерий и снижал миогенную активность почечных артерий даже после прекращения инфузии при отсутствии циркулирующего гормона в крови [19]. В представленном наблюдении введение препарата не сопровождалось существенным изменением АД и показателей артериальной ригидности. Вероятно, способность серелаксина к селективной вазорелаксации приносящих и выносящих почечных артерий при отсутствии системной гипотонии способствует увеличению почечного кровотока и диуреза, которое наблюдалось у пациента даже на следующие сутки после прекращения инфузии препарата. В то же время существенное увеличение суточного диуреза в представленном случае не сопровождалось компенсаторным гиперальдостеронизмом с задержкой натрия и воды или ухудшением функ-



**Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки в динамике.** Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких малоструктурны, не расширены. Сердце расширено влево, аорты обызвествлена.



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ции почек, что подтверждает ренопротективные свойства серелаксина, продемонстрированные в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в наблюдательном исследовании у 11 здоровых добровольцев 4-часовая инфузия серелаксина привела к увеличению почечного плазматочка на 43% ( $p < 0,0001$ ) без изменений СКФ и среднего АД [21]. Аналогичный эффект на почки был продемонстрирован и при 24-часовом введении препарата в исследовании II фазы у пациентов с ХСН [22]. В недавно опубликованном плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы RELAX-Repeat [23] у 320 пациентов со стабильной ХСН, получавших трехкратную инфузию препарата, в группе серелаксина после каждого 48-часового введения отмечалось достоверно более выраженное снижение плазменного уровня цистатина С и увеличение СКФ по сравнению с таковыми у пациентов, получавших плацебо. В другом открытом одноцентровом пилотном исследовании у пациентов с СН терапия серелаксином в стандартной дозе 30 мкг/кг/сут в течение 8 ч сопровождалась существенным снижением содержания креатинина сыворотки ( $p < 0,05$ ), а также тенденцией к увеличению сердечного индекса, уменьшению давления заклинивания капилляров легких, снижению уровня NT-проBNP [24]. У пациента Т. также наблюдалось увеличение ФВ, ударного объема и снижение уровня NT-проBNP.

В исследовании RELAX-AHF у пациентов с ОСН терапия серелаксином по сравнению с плацебо вызывала снижение частоты острого повреждения почек и улучшение показателей функции почек (мочевины, креатинина, цистатина С) и печени на 2-е сутки госпитализации [13]. У пациента Т. на фоне инфузии препарата также отмечалось быстрое снижение уровней креатинина, маркеров цитолиза (отражающее улучшение перфузии печени) и маркеров холестаза (отражающее снижение венозного застоя в печени).

Представленный случай демонстрирует уникальные свойства серелаксина, обеспечивающего быстрое, эффективное и безопасное устранение застоя крови и оказывающего органопротективное действие у пациентов с СН.

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Failure* 2013;6(3):606-19.
3. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. *Heart Fail Rev* 2015;20(1):13-24.
4. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Amer Heart J* 2005;149:209-16.
5. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:240-5.
6. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail* 2005;11:200-5.
7. Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119(12 Suppl. 1):S3-S10.
8. Moin D, Bloom MW, Papadimitriou L, Butler J. Serelaxin for the treatment of heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14(6):667-75.
9. Tietjens J, Teerlink JR. Serelaxin and acute heart failure *Heart* 2016;102:95-9.
10. Raleigh JM, Toldo S, Das A, et al. Relaxin' the heart: A novel therapeutic modal-

- ity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(4):353-62.
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;373:1429-39.
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;381:29-39.
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. Ковалева Г.В., Сутыгина Т.Ю., Королёва Л.Ю., Мионов Н.Н. Клинический случай лечения рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда серелаксином — рекомбинантным препаратом человеческого релаксина-2 (Реасанз, NOVARTIS). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(5):92-4.
15. Шпагина Л.Д., Суровенко Т.Н., Паначева Л.А. и др. Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбозомии легочной артерии в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. *Кардиология* 2016;56(2):68-72.
16. Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. и др. Клинический опыт применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Росс кардиол журнал* 2016;132(4):83-8.
17. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Локтин Е.М. и др. Опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(3):35-8.
18. Серелаксин (Serelaxin): инструкция, применение и формула [http://www.risnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_6516.htm](http://www.risnet.ru/mnn_index_id_6516.htm).
19. Jelincic M, Leo CH, Post Uiterweer ED, et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelaxin treatment. *FASEB J* 2014;28(1):275-87.
20. McGuane JT, Debrah JE, Sautina L, et al. Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via P13 kinase and nitric oxide. *Endocrinology* 2011;152(7):2786-96.
21. Smith MC, Danielson LA, Conrad KP, Davison JM. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3192-7.
22. 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(3):182-90.
23. [http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1).
24. Voors AA, Dahlke M, Meyer S, et al. Renal hemodynamic effects of serelaxin in patients with chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2014;7:994-1002.

**Successful treatment with serelaxin for severe congestive heart failure**

**A.E. Solovyeva, S.V. Villevalde, L.A. Babaeva, A.S. Moiseev, A.S. Milto, Z.D. Kobalava**

Acute heart failure is a clinical syndrome characterized by the fluid overload and haemodynamic abnormalities and the development of end-organ damage. Serelaxin is a recombinant form of human relaxin-2, a naturally occurring peptide hormone that mediates cardiac and renal adaptations during pregnancy. Preclinical and clinical studies data suggest that serelaxin improves haemodynamics at the vascular, cardiac, and renal levels and provides effective congestion relief. A novel drug may protect the heart, kidneys, and liver from damage by inhibiting inflammation, oxidative stress, cell death, and tissue fibrosis, and stimulating angiogenesis. Serelaxin 48-hour infusion in patient with severe decompensated heart failure was associated with a relief of signs and symptoms of heart failure, significant increase in urine output, reduction in congestion assessed by clinical signs and bioimpedance vector analysis, improvement of left ventricular ejection fraction and stroke volume, decrease in NT-proBNP, liver damage markers and serum creatinine, without any negative events.

**Key words.** *Acute heart failure, treatment, serelaxin. Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 57-62.*

