



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

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

Российский университет дружбы народов

Серелаксин — это рекомбинантный человеческий пептидный гормон релаксина-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 зарегистрировали.

**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).

Сердечная недостаточность (СН) — это одна из самых серьезных проблем общественного здравоохранения является [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]. Релаксин-2 связывается со специфическими рецепторами RFXPI, сопряженными с G-белком и располагающимися в почечном и системном кровотоке (**ВЕРОЯТНО, НЕ В САМОМ КРОВОТОКЕ?**), а также в эпителии почек. 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 серелаксин при СН в виде уменьшения давления в правом предсердии и давления заклинивания капилляров легких и снижения N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [8]. В пилотном исследовании II 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 нарушением функции печени страдали циррозом печени (**А ОСТАЛЬНЫЕ, ЕСЛИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИСКЛЮЧАЛИ?**) и получали постоянную терапию пропранололом, спиринолактоном, урсодезоксихолевой кислотой, орнитина аспаратом, торасемидом, лактулозой, витамином В<sub>1</sub> и витамином 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. Концентрации 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 количественного 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

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристики 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,)	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

нг/мл, соответственно, не было. Образцы крови, взятой у пациентов, получавших плацебо, не анализировали (**А ТАКИЕ БЫЛИ?**).

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 (МОЖЕТ БЫТЬ ТАК?). Дополнительными некомпартментными параметрами ФК были среднее время удержания препарата в плазме крови, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), системный клиренс в сыворотке крови и объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ). Параметры ФК рассчитывали с помощью программы WinNonlin. Величины  $AUC_{0-48h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  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 (легкой, средней и тяжелой) 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 недостаточности 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 замещен. 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 выявлено 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, перерывов во введении препарата в первые 3 ч не было. Влияние прерывания инфузии на ФК препарата проанализировали

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, %)

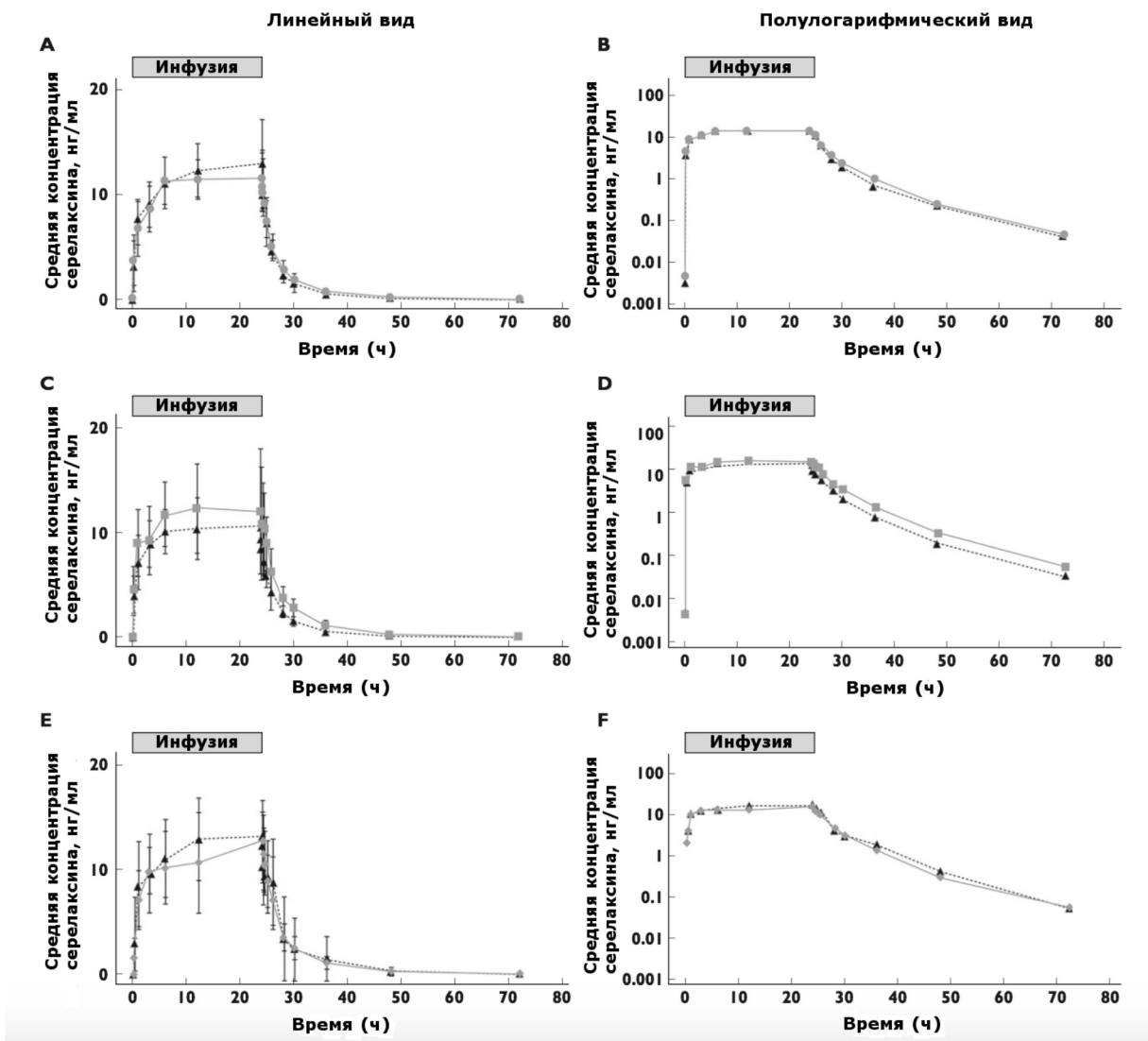


Рис. 1. Профили зависимости концентрации серелаксина от времени. Приведены средние арифметические значения со стандартным отклонением в линейном и полулогарифмическом виде для групп пациентов с легкой (А, В), умеренной (С, D) и тяжелой (Е, F) печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами.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

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.

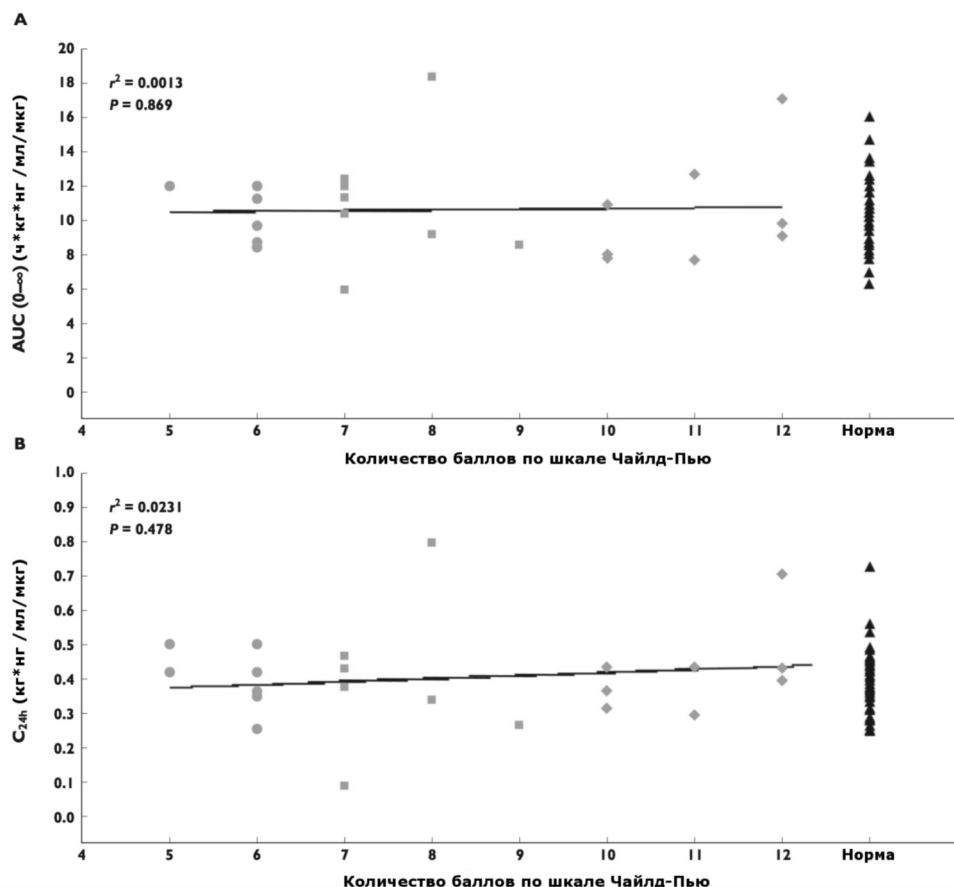
**Безопасность и переносимость серелаксина.** НЯ отмечены у 5 участников, в том числе у 2 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и у 3 здоровых добровольцев. Одно НЯ (головная боль у здорового добровольца) было предположительно, по мнению исследователя, связано с исследуемым препаратом. Два 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 транзиторное 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 препараты отмечались небольшие изменения ЧСС (увеличение или снижение), однако клинически значимого тренда не установлено.

Стандартное клинико-лабораторное обследование проводилось на скрининге, непосредственно перед, во

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



**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)

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 в лабораторных параметрах безопасности не выявлено.

### Обсуждение

Серелаксин – инновационный препарат, зарегистрированный в РФ 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

**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 (0,821-1,15)
	Умеренная	10,5	8,9	1,170 (0,942-1,45)
	Тяжелая	9,9	11,3	0,878 (0,667-1,16)
$AUC_{0-\infty}$ , ч×кг×нг/мл/мкг	Легкая	10,2	10,5	0,975 (0,822-1,16)
	Умеренная	10,6	9,0	1,180 (0,948-1,46)
	Тяжелая	10,0	11,5	0,877 (0,666-1,15)
$C_{24h}$ , кг×нг/мл/мкг	Легкая	0,383	0,41	0,924 (0,689-1,24)
	Умеренная	0,347	0,34	1,010 (0,665-1,52)
	Тяжелая	0,410	0,43	0,955 (0,753-1,21)

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 вводили в терапевтической дозе (30 мкг/кг/сут), а благодаря быстрому клиренсу препарата равновесная концентрация, соответствовавшая терапевтической, была достигнута уже через 12–24 ч после начала инфузии. Таким образом, полученные данные являются актуальными и применимыми (**ПЛОХО ЗВУЧИТ. ПРИМЕНИМЫМИ ДЛЯ ЧЕГО ИЛИ ГДЕ**).

### 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.

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

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

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

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

**Material and methods.** In this open-label, parallel group study non-compartmental PK parameters of serelaxin and standard safety assessments following a single 24h intravenous infusion 30 µg/kg/day were compared between patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh class A, B, 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 12–24h and then declined following completion of infusion, with a mean terminal half-life of 7–8h. 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 48h infusion in patients with hepatic impairment.

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