

Studie RELAX-AHF: nová naděje pro léčbu akutního srdečního selhání

Petr Janský

Kardiochirurgická klinika FN v Motole, Praha

Serelaxin je nová rekombinantní forma humánního vazoaktivního peptidu relaxinu-2. Mezinárodní randomizovaná studie RELAX-AHF porovnávala serelaxin s placebem u pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Serelaxin zlepšil primární endpoint – plochu pod křivkou vizuální analogové škály dušnosti udávané pacientem. U druhého primárního endpointu, podílu pacientů se zlepšením symptomů dušnosti podle Likertovy škály, nebyl zjištěn významný rozdíl mezi placebem a serelaxinem. Serelaxin zlepšoval některé další příznaky srdeční dekompenzace. Sekundární endpointy – kardiovaskulární mortalita a rehospitalizace pro srdeční nebo renální selhání po 60 dnech – nebyly významně zlepšeny. Překvapením bylo snížení kardiovaskulární a celkové mortality po 180 dnech u pacientů léčených serelaxinem.

Klíčová slova: serelaxin, akutní srdeční selhání, RELAX-AHF.

RELAX-AHF trial: new hope for acute heart failure treatment

Serelaxin is a novel recombinant form of human vasoactive peptide relaxin-2. The international randomized RELAX-AHF trial compared serelaxin with placebo in patients hospitalized for acute heart failure. Serelaxin improved primary endpoint – the visual analogue scale area under the curve of patient-reported dyspnoea compared to placebo. There was no significant difference between placebo and serelaxin for the second primary endpoint – Likert scale, measuring proportion of patients with dyspnoea improvement. Serelaxin improved some other symptoms of heart decompensation. The secondary efficacy endpoints of cardiovascular mortality or rehospitalization for heart or renal failure at 60 days were not significantly improved. Surprisingly, serelaxin therapy decreased cardiovascular and all-cause mortality at 180 days.

Key words: serelaxin, acute heart failure, RELAX-AHF.

Interv Akut Kardiol 2013; 12(4): 212–213

Úvod

Relaxin je peptidový hormon, jehož prvním známým účinkem byla adaptace ženského organismu na těhotenství. Postupně bylo zjištěno, že pleiotropní působení relaxinu ovlivňuje řadu orgánů a tkání u obou pohlaví. Vedle vazodilatačních účinků má relaxin i účinky antiproliferační, snižuje tvorbu kolagenu a omezuje rozvoj hypertrofie tkání. Uvedené účinky relaxinu z něj činí potenciálně atraktivní terapeutický prostředek pro léčbu srdečního selhání. Serelaxin je nová rekombinantní forma humánního vazoaktivního peptidu relaxinu-2. Vhodnou dávku serelaxinu zjišťovala studie fáze II Pre-RELAX-AHF u 234 pacientů s akutním srdečním selháním, která rovněž naznačila příznivé účinky tohoto léku na zmírnění dušnosti a některé prognostické parametry (1). Na tyto výsledky navázala podstatně větší studie RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) u stejné cílové populace s cílem podrobně zhodnotit vliv serelaxinu na parametry dušnosti a na kardiovaskulární i celkovou prognózu. Dalším cílem studie bylo posouzení bezpečnosti a snášenlivosti léčby.

Pacienti a metodika

RELAX-AHF byla prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolo-

vaná studie, která probíhala v 96 centrech v 11 zemích. Zařazovacím kritériem do studie bylo akutní srdeční selhání v posledních 16 hodinách s dušností v klidu nebo při minimální námaze, se známkami městnání v malém oběhu na rentgenovém snímku plic a s hladinou BNP nad 350 ng/l nebo NT-proBNP nad 1 400 ng/l. Dalším kritériem pro zařazení byla také mírná až střední porucha renálních funkcí s glomerulární filtrací v rozmezí 30–75 ml/min/1,73 m². Systolický krevní tlak nesměl být nižší než 125 mmHg. Pacienti museli být předléčeni intravenózním furosemidem v dávce alespoň 40 mg. Do studie nebylo možno zařadit pacienty s recentním akutním koronárním syndromem, aktivní infekcí, významnou chlopenní vadou nebo závažnou poruchou srdečního rytmu (2).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě placebem nebo serelaxinem v dávce 30 µg/kg/den v kontinuální intravenózní infuzi po dobu až 48 hodin. Při poklesu systolického krevního tlaku o více než 40 mmHg bylo možno dávku serelaxinu snížit na polovinu. Při snížení systolického tlaku pod 100 mmHg nebo při závažných nežádoucích účincích byla léčba přerušena.

Studie RELAX-AHF měla 2 hlavní primární parametry účinnosti: 1) pacientem hlášenou změnu dušnosti od zařazení do pátého dne, která byla

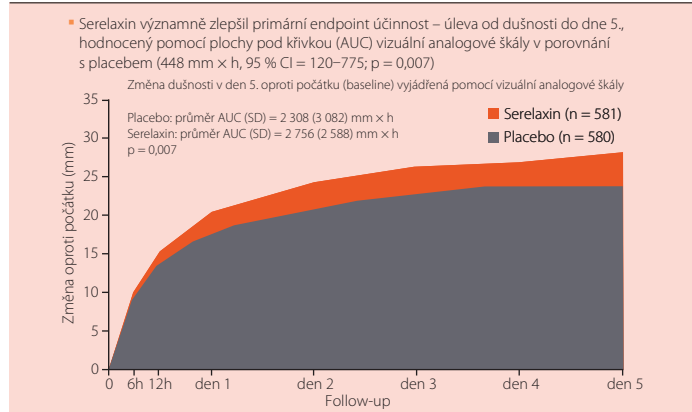
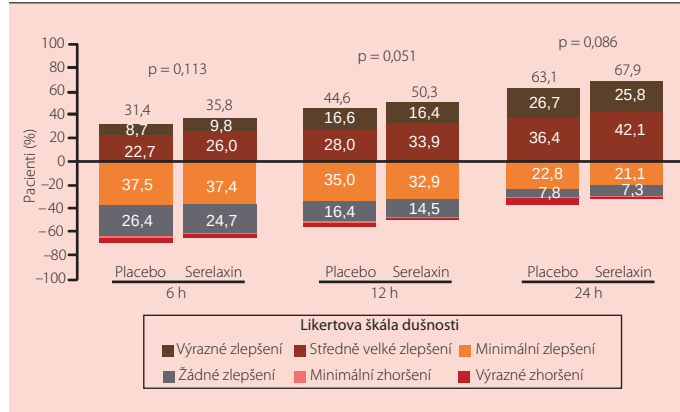
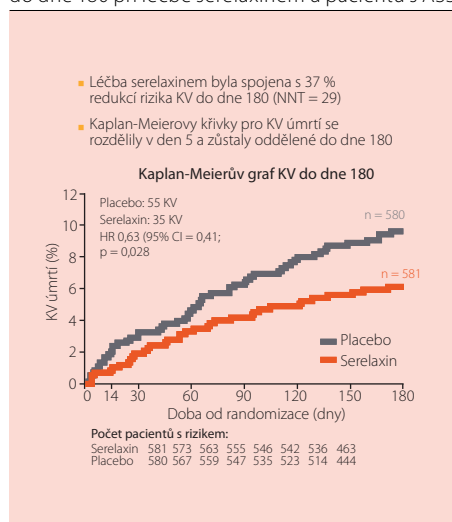
kvantifikována jako plocha pod křivkou vizuální analogové škály od 0 do 100 mm a 2) střední nebo výrazné subjektivní zlepšení dušnosti ve srovnání se stavem při zahájení léčby, které bylo měřeno pomocí Likertovy sedmistupňové škály.

Sekundárními parametry účinnosti byla celková a kardiovaskulární mortalita a veškeré rehospitalizace a rehospitalizace pro srdeční nebo renální selhání po 60 dnech od zařazení do studie. Sledována byla dále celá řada předem specifikovaných parametrů, jako symptomy srdečního selhání, celková dávka diuretik, výskyt zhoršení srdečního selhání, délka pobytu v nemocnici a na jednotce intenzivní péče a kardiovaskulární a celková mortalita po 180 dnech.

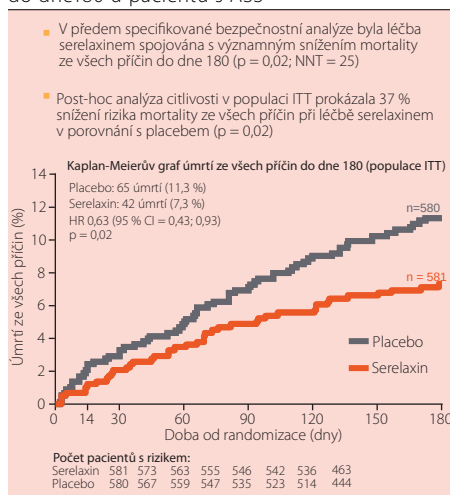
Výsledky

Do studie bylo zařazeno 1 161 pacientů s průměrným věkem 72 let a průměrným systolickým tlakem 142 mmHg. Muži tvořili necelé dvě třetiny pacientů. Průměrná hodnota ejekční frakce levé komory byla 39 % (3).

Léčba serelaxinem byla dobře tolerována. Snížení systolického krevního tlaku bylo výraznější ve srovnání s placebem, nicméně výskyt klinicky významných hypotenzních komplikací se statisticky významně nelišil. Serelaxin vedl ke statisticky významnému zlepšení dušnosti hodnocené pomocí

Graf 1. RELAX-AHF: primární endpoint I – dušnost podle vizuální analogové škály**Graf 2.** RELAX-AHF: primární endpoint II – dušnost podle Likertovy škály**Graf 3.** RELAX-AHF: významné snížení KV mortality do dne 180 při léčbě serelaxinem u pacientů s ASS

ASS = akutní srdeční selhání; CI = Interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; ITT = populace s léčebným záměrem, NNT = počet potřebný k vyléčení

Graf 4. RELAX-AHF: významné snížení celkové mortality při léčbě serelaxinem oproti placebu do dne 180 u pacientů s ASS

ASS = akutní srdeční selhání; CI = Interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; ITT = populace s léčebným záměrem, NNT = počet potřebný k vyléčení

vizuální analogové stupnice o 19% (obrázek 1). Při měření dušnosti pomocí Likertovy škály došlo rovněž ke zlepšení dušnosti. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (obrázek 2). Středně velké nebo výrazné zlepšení dušnosti nastalo rychleji u pacientů léčených serelaxinem (1,5 dne) než u pacientů užívajících placebo (1,9 dne; p = 0,002).

Celková a kardiovaskulární úmrtnost, výskyt rehospitalizací obecně i hospitalizací pro srdeční selhání či renální selhání se rovněž statisticky významně neliší. Řada sledovaných parametrů se však statisticky významně po léčbě serelaxinem zlepšila: došlo ke zmírnění příznaků srdečního selhání, snížil se počet pacientů se zhoršením srdeč-

ního selhání, významně se zkrátilo trvání hospitalizací. Lepší byly i hodnoty biomarkerů, včetně NT-proBNP, kreatininu a troponinu T. Největším překvapením byl ale statisticky významný pokles celkové i kardiovaskulární mortality po 6 měsících o 37% (obrázky 3 a 4). Toto zjištění je však konzistentní s redukcí mortality po podání serelaxinu, která již byla naznačena ve studii Pre-RELAX-AHF.

Závěrem

Studie RELAX-AHF má samozřejmě některá omezení. Výsledky nelze automaticky přenášet na skupiny pacientů se srdečním selháním, které byly ze studie vyloučeny. Studie nebyla navr-

žena k prospektivnímu sledování dlouhodobé mortality, takže počet zaznamenaných úmrtí je poměrně malý. Nebyl zjištěn příznivý trend v počtu rehospitalizací, což ale může být paradoxně způsobeno zvýšeným přežíváním pacientů po léčbě serelaxinem.

K definitivnímu potvrzení velmi povzbuzujících výsledků serelaxinu v léčbě akutního srdečního selhání bude pravděpodobně nutné provést další klinické studie. Nicméně již na základě výsledků studie RELAX-AHF udělila FDA serelaxinu statut potenciálně průlomové léčby, což by mělo vést ke zvýšené součinnosti a urychlení procesu posuzování a případného schvalování tohoto nového nadějněho léku pro léčbu akutního srdečního selhání.

Literatura

1. 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: 1429–1439.
2. Ponikowski P, Metra M, Teerlink JR, et al. Design of the RELAXin in acute heart failure study. *Am Heart J* 2012; 163: 149–155.
3. 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.

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2013

MUDr. Petr Janský

Kardiologická klinika FN v Motole
 V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
 petr.jansky@lfmotol.cuni.cz