

Жиров И.В., Терещенко С.Н.

МЕСТО СЕРЕЛАКСИНА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОТ УМЕНЬШЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ К УЛУЧШЕНИЮ ПРОГНОЗА

ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности
НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Zhirov I.V., Tereschenko S.N.

SERELAXIN IN THE STRATEGY OF MANAGEMENT THE PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE: FROM DECREASING OF SYMPTOMS TO THE IMPROVEMENT OF SURVIVAL

Russian Cardiology Research and Production Complex Ministry of Health,
Department of myocardial diseases and heart
failure Institute of Cardiology named after AL Myasnikov,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены результаты основных клинических исследований препарата серелаксин – первого лекарственного средства для пациентов с острой сердечной недостаточностью, применение которого в острый период ведёт к улучшению среднесрочного прогноза.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, острая декомпенсация, серелаксин.

ABSTRACT

In this review data of clinical investigation of serelaxin were briefly outlined. In these trials administration of serelaxin just after admission in the hospitals was accompanied by middle-term improvement of survival of patients with acute heart failure.

Key words: acute decompensated heart failure, serelaxine.

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич	профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ. Телефон: 8-495-414-61-17
Ответственный за связь с редакцией: Жиров Игорь Витальевич	д.м.н., старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а, телефон: 8-495-414-67-88; e-mail: izhirov@mail.ru

Несмотря на серьезные достижения в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), терапия острой сердечной недостаточности (ОСН) остается практически неизменной. В частности, лечение острой сердечной недостаточности (ОСН) во многом остается зависящим от мнения врача и редко опирается на данные доказательной медицины, которые должны служить ориентирами при выборе терапии. Подтверждением вышесказанному может служить тот факт, что в последнем руководстве по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Ассоциации по изучению сердечной недостаточности

лишь одна рекомендация была признана соответствующей уровню доказательности типа А, тогда как всем остальным рекомендациям был присвоен уровень доказательности В и даже чаще — С [1]. Это связано как с объективными, так и субъективными сложностями.

Во-первых, до настоящего времени имеется терминологическая путаница в данном понятии. Большая часть экспертов под термином «острая сердечная недостаточность» понимают впервые возникшую "de novo" или ухудшение уже существующей сердечной недостаточности, при этом на долю последней формы приходится примерно 80%

всех случаев [2]. ОСН – синдром, характеризующийся застойными явлениями по малому и/или большому кругу кровообращения вследствие увеличения давления наполнения левого желудочка с или без уменьшения сердечного выброса [3]. Согласно результатам крупных регистров ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) и OPTIMIZE (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), половину пациентов ОСН составляют больные с сохраненной систолической функцией левого желудочка и скорее повышенным, чем нормальным артериальным давлением [1-3]. Напротив, для больных ОСН из группы высокого риска характерен сниженный сердечный выброс, гипотония и нарушение функции почек; доля таких пациентов не превышает 10% от всех случаев ОСН [1, 3]. Риск смерти и повторной госпитализации больных ОСН после выписки из стационара остаётся высоким и составляет от 10 до 20%, и от 20 до 30% – в течение 180 дней, соответственно [4, 5]. Выделяют несколько факторов, которые имеют прогностическое значение для больных ОСН. Во-первых, систолическое артериальное давление (САД) при поступлении находится в обратной зависимости со смертностью [1]. Во-вторых, смертность больных, у которых наблюдалось снижение функции почек на фоне лечения в стационаре, в два-три раза выше в сравнении с пациентами, у которых функция почек во время лечения не менялась [6]. В третьих, повышение уровня тропонина во время пребывания в стационаре при отсутствии острого коронарного синдрома (ОКС) значительно ниже пороговых значений, установленных для диагностики инфаркта миокарда, ассоциируется с плохим прогнозом [7]. В настоящее время ОСН рассматривается как состояние, охватывающее все органы и системы [8]: уровень С-реактивного белка может быть повышен до 60 дней после госпитализации [9], у пациентов ОСН было продемонстрировано увеличение апоптоза клеток миокарда [10], плазменные маркеры фиброза (например, проколлаген-III N-концевой пептид) также остаются повышенными после выписки из стационара [11].

Во-вторых, последние десятилетия терапия ОСН, главным образом, была основана не на доказательной медицине, а на эмпирических данных. Классические средства, такие как вазодилататоры (нитраты, нитропруссид натрия), диуретики и инотропные средства (добутамин, милринон) не продемонстрировали снижения смертности.

В последнее время «новые» препараты, такие как антагонист рецепторов эндотелина (ЕТ) – тезосентан, антагонист рецепторов вазопрессина 2 типа – толваптан, антагонист рецепторов аденозина 1 типа – ролофиллин, рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид – нисеретид не смогли доказать положительного эффекта в отношении смертности, повторной госпитализации и/или безопасности [12-15]. В-третьих, доклинические испытания препаратов при ОСН серьёзно затруднены тем, что на сегодняшний день нет установленной модели ОСН на животных.

Первые оптимистические результаты лечения пациентов данной группы связаны с исследованием RELAX-AHF (Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [16,17], в котором на фоне применения рекомбинантного человеческого релаксина-2 (rhRlx, серелаксин, Реасанз, компания Novartis Pharma) получены достоверные изменения жёстких конечных точек, связанных со смертностью.

Пептидный гормон релаксин был открыт в 1926 году, когда Hisaw [18] проводил эксперименты на небеременных самках морских свинок. В 1930 году это вещество было выделено и получило название релаксин. hRlx-2 имеет молекулярную массу 6,3 кДа и принадлежит к суперсемейству инсулина и семейству подобных релаксину пептидов [19]. Как инсулин, hRlx-2 состоит из двух цепей, соединённых двумя дисульфидными мостиками. У человека в геноме 3 гена, кодирующих релаксин – RLN1, RLN2 и RLN3, однако функция RLN1 до конца не определена [20]. В отличие от людей и высших приматов, другие млекопитающие имеют только RLN1 и RLN3. Пептид, кодируемый геном RLN2 представляет основную циркулирующую и тканевую форму релаксина у человека, которая была обнаружена в мозге, сердце, печени, сосудах, почках, поджелудочной железе, мужских и женских репродуктивных органах [21, 22]. Плазменный уровень hRlx-2 в физиологических условиях у мужчин и женщин в постменопаузе менее 50 пг/мл [23]. Во время менструального цикла плазменный уровень hRlx-2 возрастает до ~ 100-200 пг/мл [24], пиковый уровень hRlx-2 приходится на первый триместр беременности, когда уровень hRlx-2 может достигать ~ 800 пг/мл [25]. В первом пилотном исследовании с rhRlx у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и сниженной систолической функцией левого желудочка [26], максимальный уровень релаксина 200 нг/мл был достигнут во время режима дозирования в пределах от 10 до 960 мкг/кг/сут. Доза релаксина, вводимая в исследовании RELAX-AHF (30 мкг/кг/день rhRlx), соответствует уровню 10-20 нг/мл в плазме. Это говорит о том, что терапевтические эффекты rhRlx наступают при уровнях во много раз превышающих физиологические.

RELAX-AHF – проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы, куда были включены более 1100 больных ОСН из 11 стран мира [16]. Основными критериями включения в исследование были одышка в покое или при минимальной физической нагрузке, венозный застой при рентгенографии лёгких, повышение уровня натрийуретических пептидов (NT-проBNP > 1400 пг/мл или BNP > 350 пг/мл). Кроме того, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) должна была находиться в интервале от 30 и 75 мл/мин/1,73 м², что соответствует лёгкому или умеренному снижению функции почек. Уровень систолического артериального давления (САД) на момент включения должен был быть по крайней мере 125 мм рт. ст. Пациенты включались в исследование в первые 16 часов с момента госпитализации после назначения по крайней мере 40 мг фуросемида. Пациенты с острым коронарным синдромом или уровнем тропонина, в три раза превышающим 99-й перцентиль референсного значения, были исключены. Так как rhRlx является вазодилататором, согласно протоколу введения, при снижении САД более чем на 40 мм рт. ст. скорость инфузии снижалась на 50%, а при снижении САД ниже 100 мм рт. ст. введение препарата прекращалось.

В качестве первичной конечной точки исследования было принято уменьшение одышки, которое оценивалось по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 5 день, а также по шкале Likert через 6, 12 и 24 ч терапии. Дополнительными конечными точками были дни жизни после выписки к 60 дню, комбинация сердечной-сосудистой смертности и/или повторная госпитализация из-за СН или почечной недостаточности к 60 дню наблюдения, 180-дневная смертность и различные параметры оценки безопасности, которые были определены заранее.

Анализируя исходные параметры больных, следует отметить, что около 40% пациентов страдали мерцательной аритмией, у 45% больных фракция выброса левого желудочка превышала 40%, а среднее время включения пациентов с момента госпитализации было максимально коротким и составило 8 ч., что является уникальным среди других крупных исследований больных ОСН.

После анализа данных визуальной аналоговой шкалы было выявлено, что назначение исследуемого препарата привело к статистически значимому уменьшению одышки в сравнении с плацебо, $p=0,007$. Снижение выраженности одышки отмечалось уже через 6 часов от начала инфузии и сохранялось до 5 дня наблюдения. На фоне терапии Серелаксином ухудшение течения сердечной недостаточности в стационаре отмечалось достоверно реже, снижение риска составило 47% в течение 5 дней. (HR: 0.53. 0.36. 0.79 $p=0.0016$). При многофакторном анализе было показано снижение потребности во внутривенных диуретиках, меньшее ухудшение функции почек через 14 дней лечения, уменьшение одышки, отёков, хрипов в лёгких у больных из группы rhRlx [16]. Эффекты rhRlx не зависели от подгрупп больных исследования [27,28]. Главным открытием данного исследования стало достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 37% в группе пациентов получавших Серелаксин по сравнению со стандартной терапией. Кривые Каплана-Мейера для rhRlx и плацебо начали расходиться уже на 5 день с момента включения в исследование. Таким образом, Серелаксин – единственный препарат с доказанным влиянием на сердечно-сосудистую и общую смертность у данной категории пациентов. Анализ безопасности показал статистически значимое снижение САД (на 4-6 мм рт. ст.), более частое изменение дозы препарата (29% против 18%), но одинаковую частоту гипотензивных неблагоприятных эффектов и отсутствие рикошетного снижения САД после прекращения инфузии при применении rhRlx по сравнению с группой плацебо.

В настоящее время проводятся более крупные исследования III фазы, где определение смертности заявлено в качестве первичной конечной точки. Это поможет найти ответы на вопрос – как двухсуточная инфузия препарата может повлиять на смертность в течение 180 дней. В настоящее время наиболее приемлемой гипотезой является коррекция поражения органов-мишеней у пациентов с ОСН, что влияет на клинические исходы у данной группы больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДРУГИХ РАБОТ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СЕРЕЛАКСИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСН

Влияние различных дозировок серелаксина на течение заболевания и прогноз изучалось в пилотном исследовании Pre-RELAX-ANF, с целью выявления наиболее эффективной дозы препарата [29]. Было включено 234 пациента, госпитализированных с ОДН, с одышкой в покое или при минимальной физической нагрузке, застойными явлениями в МКК по данным рентгенографии грудной клетки, повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) (более 350 пг/мл) или NT –предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) (более 1400 пг/мл), умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-75 мл/мин/1.73 м²) и систолическим артериальным давлением (САД) выше 125 мм рт. ст. Пациенты были распределены на группы, получавшие четыре различные дозы серелаксина (10, 30, 100 и 250 мкг/кг) или плацебо. Препарат вво-

дили в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 48 часов. В протоколе не было запланированной основной конечной точки, изучались несколько параметров: динамика одышки по шкале Ликерта, прогрессирование сердечной недостаточности к 5 дню наблюдения, ухудшение функции почек (динамика уровня креатинина), смертность в течение 180 дней наблюдения и др. [29].

Наиболее эффективной оказалась доза равная 30 мкг/кг в день, на фоне лечения которой наблюдалось уменьшение одышки. В подгруппе, получавшей Серелаксин в указанной дозировке, скорость и выраженность уменьшения одышки была достоверна по сравнению с группой плацебо. ($p=0,044$) [32]. Ранее было показано, что быстрый регресс застойных явлений у пациентов с ОДН ассоциировался с улучшением прогноза в течение 2-6 месяцев после выписки [30,31].

Другие изучаемые параметры достоверно не отличались от группы больных, получавших плацебо за исключением средней продолжительности госпитализации, которая составила $10,2 \pm 6,1$ дня в подгруппе серелаксина 30 мкг/кг и $12,0 \pm 7,3$ дня в группе плацебо. Известно, что вновь развившееся раннее ухудшение ХСН ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [1,12]. Частота сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации к 60 дню наблюдения составили в группе плацебо 17,2% (доверительный интервал (ДИ) 95% 9,6-29,6) и 6,1% (ДИ 95%; 3,4-11,1) во всех группах, получавших серелаксин [29,32]. При этом снижение риска в подгруппе серелаксина 30 мкг/кг составило 87% ($p=0,05$ в сравнении с плацебо). К 180 дню наблюдения риск смерти от всех причин составил 15,8% (ДИ 95%, 8,1-29,8) в группе плацебо и 7,6% (4,4-13,0) во всех подгруппах, получавших серелаксин ($p=0,17$). За весь период наблюдения среди пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг, не было отмечено случаев сердечно-сосудистой смерти.

Хотя степень и уровень снижения артериального давления (АД) во всех группах достоверно не отличался, в группе плацебо отмечена значительно большая частота назначения вазодилататоров и диуретиков. Предполагается, что снижение АД в группе плацебо связано именно с использованием нитратов и диуретиков, тогда как в исследуемой группе – с вазорелаксацией, вызванной серелаксином [29,32]. Отмена исследуемого препарата по причине гипотонии произошла у 25 пациентов (11%) включая группу плацебо и все подгруппы серелаксина: 8 пациентов (20%) в подгруппе 10 мкг/кг/д, 4 пациента (10%) в подгруппе 30 мкг/кг/д, 3 пациента (8%) в подгруппе 100 мкг/кг/д и 8 пациентов (16%) в подгруппе 250 мкг/кг/д по сравнению с группой плацебо: 2 пациента (3%). При этом наибольшее снижение АД отмечалось в течение первых 6-12 часов инфузии. Причины, по которой частота гипотонии, потребовавшей отмены препарата, была наибольшей в подгруппе с наименьшей дозой изучаемого лекарственного средства остаётся неясной.

Частота развития почечной недостаточности статистически не отличалась в сравнении с плацебо, также не было достоверных различий по величине гематокрита [29].

По результатам исследования авторы сделали вывод, что влияние препарата на сосудистый тонус и уровень АД способствует уменьшению одышки, однако в отличие от других известных вазодилататоров этот эффект сохранялся и через 14 дней наблюдения. Возможно, это связано не только с вазорелаксацией, но и со стимуляцией натрийуреза под воздействием препарата [33].

Интересные результаты были получены при post-hoc ана-

лизе динамики маркёров повреждения органов-мишеней в клинических исследованиях с применением серелаксина.

Показано, что изменения таких биомаркёров, как тропонин Т, цистатин С, печёночные трансаминазы и NTproBNP в течение первых 48 часов лечения обладали высокой предсказательной значимостью в отношении смертности на 180 день [28]. Эти маркёры отражают повреждение сердца, почек и печени, а также выраженность застойных явлений. Связь этих биомаркёров с 180-дневной смертностью от всех причин была установлена в многочисленных исследованиях [1, 34–38]. Серелаксин благотворно влиял на все эти параметры [28]: увеличение исходного уровня тропонина на 20% на второй день лечения наблюдалось только у 16% в группе rhRx по сравнению с 27% в группе плацебо; только у 16% по сравнению с 23% – рост цистатина С выше $\geq 0,3$ мг/л, и только у 7% против 13% увеличивался уровень АСТ $\geq 20\%$. Кроме того, 69% по сравнению с 58% больных показывали снижение уровня NT-pro BNP $\geq 30\%$ в течение 48 ч с начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным различных эпидемиологических исследований масштаб проблемы сердечной недостаточности с медико-социальной точки зрения оказался весьма значительным, вследствие чего пациенты, здравоохранение и общество в целом оказываются в зоне значительного клинического и экономического риска [39,40]. В нашей стране ежегодно умирает до 612 тыс. человек с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью, при этом каждый четвертый пациент, страдающий сердечной недостаточностью, моложе 60 лет.

По результатам клинических исследований Pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF применение серелаксина у пациентов с ОЧН показало достоверное снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности к 180 дню на 37% ($p=0,028$ и $p=0,02$, соответственно). Причем снижение риска смерти наблюдается уже на 5-й день после начала инфузии препарата. Объединенный анализ исследований Pre-RELAX-AHF и RELAX-AHF показал снижение риска общей смертности к 180 дню на 38% при NNT=24. Применение лекарственного препарата, исходя из полученных данных, позволит спасти жизнь каждого человека на 24 пролеченных пациентов. В группе пациентов, получающих препарат серелаксин без истории госпитализации за последние 12 месяцев, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже на 61% к 180 дню ($p=0,01$). В группе пациентов, получающих препарат серелаксин с показателем рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², риск сердечно-сосудистой смерти был ниже на 47% к 180 дню при NNT=19.

Снижение показателей сердечно-сосудистой смертности при ОЧН – задача, решение которой связано не только с внедрением в практику современных лекарственных препаратов, влияющих на исход, но и целого комплекса организационных мер на амбулаторном этапе, включая повышение уровня квалификации медицинских работников, соблюдение преемственности между госпитальным и амбулаторным этапом лечения, повышение уровня знаний пациентов о своём заболевании и их приверженности к лечению.

Внедрение препарата серелаксин в широкую клиническую практику (с учётом показаний и противопоказаний к его назначению) позволит оптимизировать имеющиеся алгоритмы лечения пациентов данной группы и улучшить краткосрочные и долгосрочные клинические исходы в группе пациентов с острой сердечной недостаточностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mebazaa A., Yilmaz M., Levy Ph. 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 DOI 10.1093
2. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217–26.
3. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):557–73.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768–77.
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2007;297(1):61–70.
6. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–39.
7. Metra M, Bettari L, Pagani F, Lazzarini V, Lombardi C, Carubelli V, et al. Troponin T levels in patients with acute heart failure: clinical and prognostic significance of their detection and release during hospitalisation. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(8):663–72.
8. Diez J. Serelaxin: a novel therapy for acute heart failure with a range of hemodynamic and non-hemodynamic actions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Mar 4 [Epub ahead of print].
9. Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):222–6.
10. Bott-Flugel L, Weig HJ, Uhlein H, Nabauer M, Laugwitz KL, Seyfarth M. Quantitative analysis of apoptotic markers in human end-stage heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):129–32.
11. Biolo A, Fisch M, Balog J, Chao T, Schulze PC, Ooi H, et al. Episodes of acute heart failure syndrome are associated with increased levels of troponin and extracellular matrix markers. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):44–50.
12. Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Antony R, Pellicori P, Freemantle N, et al. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):460–5.
13. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319–31.
14. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883–91.
15. Metra M, Cleland JG, Weatherley BD, Ditttrich HC, Givertz MM, Massie BM, et al. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):499–507.
16. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, 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.
17. Konstam MA. RELAX-AHF: rising from the doldrums in acute heart failure. *Lancet*. 2013;381(9860):5–6.
18. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of guinea pig. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1926;23:661–3.
19. Fevold HL, Hisaw FL, Meyer RK. The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J Am Chem Soc*. 1930;52:3340–8.
20. Hudson P, Haley J, John M, Cronk M, Crawford R, Haralambidis J, et al. Structure of a genomic clone encoding biologically active human relaxin. *Nature*. 1983;301(5901):628–31.
21. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET, Callander GE, Kocan M, Summers RJ. Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev*. 2013;93(1):405–80.
22. Dschietzig T, Bartsch C, Baumann G, Stangl K. Relaxin—a pleiotropic hormone and its emerging role for experimental and clinical therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2006;112(1):38–56.
23. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Laule M, Armbruster FP, Baumann G, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J*. 2001;15(12):2187–95.
24. Stewart DR, Celniker AC, Taylor CA Jr, Cragun JR, Overstreet JW, Lasley BL. Relaxin in the peri-implantation period. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(6):1771–3.
25. Khan-Dawood FS, Goldsmith LT, Weiss G, Dawood MY. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin, and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(3):627–31.
26. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, Wood S, Boehmer J, Richter C, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail*. 2009;15(3):182–90.
27. Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, et al. Effects of serelaxin in subgroups of patients with acute heart failure: results from RELAX-AHF. *Eur Heart J*. 2013;34(40):3128–36.
28. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, 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.
29. Teerlink J, 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.
30. Costanzo M., et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Amer Coll Cardiol*. 2007; 49:675–683
31. Lucas C., et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Amer Heart J*. 2000; 140:840–847.
32. Metro M. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1130-9.
33. Teerlink J., et al. Vasodilators in acute heart failure (AHF): does blood pressure matter? Results from Pre-Relax-AHF. *J Cardiac Failure*. 2009;15:74-9.
34. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423–33.
35. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):302–11.
36. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168–74.
37. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265–71.
38. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NTproBNP. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1841–7.
39. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Острая сердечная недостаточность. В кн.: Руководство по кардиологии. Под редакцией Чазова Е.И. - М.: «Практика», 2014 - Т.4. - С.137-191.
40. Косицына И.В., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Голубев А.В., Насонова С.Н., Жиров И.В. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности. //Кардиологический вестник. – 2014. – Т.IX. - №2. – С.68-75.