



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106413740 A

(43)申请公布日 2017. 02. 15

(21)申请号 201580032028.6

(22)申请日 2015.06.10

(30)优先权数据

62/011,744 2014.06.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/054399 2015.06.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/189790 EN 2015.12.17

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 M·F·普瑞斯考特 张益民

M·达尔克 T·色瓦林

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 杨昀 余颖

(51)Int.Cl.

A61K 38/22(2006.01)

A61K 49/00(2006.01)

A61M 5/142(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书20页 附图4页

(54)发明名称

用于降低GDF-15的SERELAXIN应用

(57)摘要

生长分化因子15(GDF-15)是应激反应性细胞因子,已知与心力衰竭患者中的不良事件相关。应用serelaxin显示影响基线GDF-15水平和GDF-15水平随着时间的减少。测量GDF-15水平使保健服务提供者能准确预测肺充血患者中的肺负荷。

1. 一种选择性治疗肺充血患者的方法,所述方法包括:
评价肺充血患者中的肺负荷;和
之后向患者给予治疗有效量的serelaxin。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述评价包括分析来自患者的生物样品是否存在GDF-15。
3. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以在患者中维持1ng/ml-100ng/ml的血清浓度进行给药。
4. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以在患者中维持10ng/ml的血清浓度进行给药。
5. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以3μg/kg/天-150μg/kg/天的输注速度皮下给药。
6. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以30μg/kg/天的输注速度皮下给药。
7. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin连续给药至少24小时。
8. 一种选择性降低患者肺负荷的方法,所述方法包括:
从患者获得生物样品;
测量生物样品中的GDF-15量;和
之后应升高的GDF-15水平给予治疗有效量的serelaxin,。
9. 如权利要求8所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以在患者中维持1ng/ml-100ng/ml的血清浓度进行给药。
10. 如权利要求8-9中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以在患者中维持10ng/ml的血清浓度进行给药。
11. 如权利要求8-10中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以3μg/kg/天-150μg/kg/天的输注速度皮下给药。
12. 如权利要求8-11中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin以30μg/kg/天的输注速度皮下给药。
13. 如权利要求8-12中任一项所述的方法,其特征在于,所述serelaxin连续给药至少24小时。
14. 一种确定心力衰竭患者死亡率预测的方法,所述方法包括:
从患者获得第一生物样品;
检测第一生物样品中的GDF-15水平;
给予治疗有效量的serelaxin;
Serelxain给药后从患者获得第二生物样品;
检测第二生物样品中的GDF-15水平;
比较第一生物样品与第二生物样品中的GDF-15水平;和
预测生存概率。
15. 如权利要求14所述的方法,其特征在于,所述第二生物样品在serelaxin给药后第2、14、60或180天获得。

16. 如权利要求14所述的方法,其特征在于,所述第二生物样品中降低的GDF-15水平预测生存概率提高。

用于降低GDF-15的SERELAXIN应用

技术领域

[0001] 本发明涉及心血管疾病的治疗性干预领域。更具体涉及作为促炎肽的生长分化因子15。进一步涉及serelaxin,其是近期显示有效治疗心力衰竭的激素。

[0002] 发明背景

[0003] 心力衰竭是心脏无法提供足够血满足身体所需的疾病。这是65岁或以上人住院的主要原因,预期患病率会随着人口老龄化及心肌梗塞后的存活率提高而上升。由于心力衰竭征兆和症状迅速出现或变化,急性心力衰竭与高的住院风险和出院后死亡率相关。

[0004] 肺动脉高压患者呈现肺动脉压持续提高以及较低的平均毛细血管楔压和左心室舒张末期压。肺动脉高压可以是特发性(原发性)或能在其他失调背景下发展。主要血管变化是血管收缩、血栓形成和平滑肌及内皮细胞增殖。血管舒张与血管收缩不平衡是肺内皮细胞功能障碍或损伤的结果。因此,肺发展出内膜纤维化、中层厚度增加、肺小动脉阻塞和丛状病变。肺动脉高压通常是病理状态的末期表现,包括心力衰竭、胶原血管病、门脉高压和HIV。

[0005] 生长分化因子15 (GDF-15) 是TGF- β 超家族成员。TGF- β 家族成员对细胞运动和粘附、细胞周期和炎症产生多重效应。GDF-15是应激反应性细胞因子,已知对调节受损组织和疾病中的炎症和凋亡通路起作用,以及具有一般抗炎和免疫抑制特性。其通常不表达于大部分组织,除了由病理过程诱导时。GDF-15在心脏、肝、肾脏和肺急性损伤后上调,其基线的上升已显示与慢性心力衰竭的较差预后相关,而其随着时间在心力衰竭患者中的增加显示与超声心动参数恶化和不良结果相关(Wang等., *Biomarkers* 15:671 (2010))。近期,一些初步研究表明GDF-15升高对于长期死亡率的预测性不小于其它生物标志物如NTproBNP、hsCRP、乳糖凝集素3或hsTnT(Lok等., *Lancet* 381:29-39 (2013))。然而,迄今为止,没有研究曾评估过急性心力衰竭(AHF)患者中的GDF-15。

[0006] 尽管提示GDF-15作为心力衰竭风险的标志物,其对心血管疾病的作用依然未知。许多药剂诱导通过多个通路的GDF-15表达。现有数据无法确定GDF-15在心血管疾病诊断、预后或治疗中的作用。

[0007] 尽管努力确定当前疗法是否能降低心血管疾病中的GDF-15上升风险,调节GDF水平的因子仍然不明。关于当前疗法增加、减少GDF-1和对其不产生影响的发现均已报道。例如,PLATO试验发现治疗非ST段抬高型急性冠脉综合征患者可降低其GDF-15水平,无论治疗是侵入性或非侵入性且无论其是给予氯吡格雷或替格瑞洛(Wallentin等., *Circulation* 129:293 (2014))。植入心力衰竭末期患者的左心室辅助装置也降低其GDF-15水平,所述装置用于提供左心室容积和压力降低(Lok等., *Eur J Heart Failure* 14:1249-1256 (2012))。同样,优化 β -受体阻滞剂治疗可减少慢性收缩性心力衰竭患者的GDF-15(Apostolovic等., *J Heart Failure* 12:增刊1,S200 (2013))。

[0008] 相反,观察到优化 β -受体阻滞剂治疗增加慢性舒张性心力衰竭患者的GDF-15且对慢性收缩性心力衰竭患者没有效果(*Eur J Heart Failure* 11:增刊1,S45 (2012))。缬沙坦治疗症状性心力衰竭患者对GDF-15无效,但观察到减少心力衰竭生物标志物B型利钠肽

(Anand等., *Circulation* 122:1387-1395 (2010))。类似地, 尽管在动脉粥样硬化斑块巨噬细胞和梗塞心肌中检测到GDF-15, 他汀类药物不影响GDF-15水平 (Bonaca等., *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 31:203-210 (2011))。

[0009] 近期检测替唑生坦、左西孟旦、托伐普坦和rolofylline的临床试验无法证明治疗急性心力衰竭的安全性和/或功效。甚至已经批准的药物如米力农、奈西立肽和左西孟旦有引起持续的安全顾虑。目前用于治疗急性心力衰竭的药剂在数十年中没有大幅增加或改善。此外, 没有一种已批准或开发中的药物与GDF-15水平相关。

[0010] Serelaxin是重组型人serelaxin-2 (HR-2), 这是天然出现的肽激素, 其在孕期增加, 调节产妇生理心血管和肾脏适应并且对器官损伤有潜在保护作用。Serelaxin结合肾和系统性脉管系统中以及肾上皮细胞中的RXFP1受体, 介导急性心力衰竭中的多种有益效果, 包括动脉顺应性、心输出量和肾血流量增加。在近期完成的3期试验中, serelaxin快速缓解呼吸困难并降低急性心力衰竭患者6个月的死亡率 (Teerlink等., *Lancet* 381:29-39 (2013))。

[0011] 发明者意外发现应用serelaxin能用于降低心血管疾病患者的GDF-15水平, 尤其用于降低急性心力衰竭患者的GDF-15水平。发明者也发现评价肺充血患者中肺负荷的方法。此外, 发明者发现GDF-15提供评价肺血流动力学的生物标志物且提供关于心力衰竭诊断、预后和治疗的信息。

发明内容

[0012] 本公开提供评价肺充血患者中肺负荷的方法, 提供评价肺血流动力学的生物标志物且提供关于心力衰竭诊断、预后和治疗的信息。提供通过serelaxin治疗来降低心血管疾病患者GDF-15水平的方法, serelaxin是降低GDF-15水平的第一个药物疗法。

[0013] 在一个实施方式中, 本发明提供用于患者选择的方法, 包括临床试验患者。可提供纳入或排除标准。可包括富集更可能响应治疗的试验或患者群的方法。相反, 可提供不太可能响应治疗的排除标准。

[0014] 在另一个实施方式中, 本发明提供评价疾病状态或预后的方法。在另一个实施方式中, 提供评价药理作用方式机制、治疗效果的机制或者毒性或不良反应机制的方法。

[0015] 在另一个实施方式中, 本发明提供剂量优化方法。其可能有助于测定有效剂量范围, 在动物模型中没有观察到作用水平或动物模型中没有观察到不良影响水平。在另一个实施方式中, 本发明提供通过指示或预测药物功效使功效最大化的方法。

[0016] 在一个实施方式中, 本发明提供如下鉴定需要治疗的肺充血患者的方法: 提供来自患者的生物测试样品, 检测样品中的GDF-15水平, 与来自健康对照对象的生物测试样品作比较, 其中GDF-15水平增加指示肺负荷增加。在一个相关实施方式中, 本发明提供如下鉴定需要治疗的肺充血患者的方法: 分析来自患者的生物测试样品的GDF-15, 与来自健康对照对象的生物测试样品作比较, 其中GDF-15水平增加指示肺负荷增加。

[0017] 在一个实施方式中, 本发明提供如下鉴定需要治疗的肺充血患者的方法: 提供来自患者的生物测试样品, 检测样品中的GDF-15水平, 与较早获取的患者生物测试样品作比较, 其中GDF-15下降速度指示肺负荷减少。在一个相关实施方式中, 本发明提供如下鉴定需要治疗的肺充血患者的方法: 分析来自患者的生物测试样品的GDF-15, 与来自健康对照对

象的生物测试样品作比较,其中GDF-15下降速度指示肺负荷减少。

[0018] 在另一个实施方式中,本发明提供如下确定心力衰竭患者死亡率预测的方法:提供来自患者的生物测试样品,检测样品中的GDF-15水平,与serelaxin治疗后的患者生物测试样品作比较,其中GDF-15下降速度指示存活可能性。在一个相关实施方式中,本发明提供如下确定心力衰竭患者死亡率预测的方法:分析来自患者的生物测试样品的GDF-15,检测样品中的水平,与serelaxin治疗后的患者生物测试样品作比较,其中GDF-15下降速度指示存活可能性。

[0019] 在另一个实施方式中,本发明提供选择性降低先前测定GDF-15上升的患者肺负荷的方法,包括在GDF-15升高基础上向患者选择性给予治疗量的serelaxin。在一个相关实施方式中,本发明提供serelaxin用于降低先前测定GDF-15上升的患者肺负荷,包括在GDF-15升高基础上向患者选择性给予治疗量的serelaxin。

[0020] 在另一个实施方式中,本发明提供选择性降低患者肺负荷的方法,包括测量患者生物测试样品的GDF-15量,在GDF-15升高基础上向患者给予治疗量的serelaxin。在一个相关实施方式中,本发明提供serelaxin用于降低患者肺负荷,包括测量患者生物测试样品的GDF-15量,在GDF-15升高基础上向患者选择性给予治疗量的serelaxin。

[0021] 附图简要说明

[0022] 图1显示相较安慰剂,serelaxin对GDF-15水平几何平均数的影响。

[0023] 图2A-B分别代表基线和20小时后,GDF-15与PAP之间的关联。

[0024] 图3A-B分别代表基线和20小时后,GDF-15与PVR之间的关联。

[0025] 图4A-B分别代表基线和20小时后,GDF-15与NTproBNP之间的关联。

[0026] 发明详述

[0027] 起初,任何提及适合试验的生物样品应理解为本领域已知的任何样品,包括但不限于血液、血浆、血清、血沉棕黄层、白血球、淋巴、痰、尿、粪便、滑液、滑膜细胞、脑脊液、眼泪、唾液、毛球部细胞、腮拭试和组织样品。本领域技术人员意识到一些样品在分级分离或纯化过程后更易分析。

[0028] 类似地,测定方法可以是本领域任何已知方法,包括但不限于任何类型的免疫测定,如电化学发光免疫分析、ELISA或蛋白质印迹、HPLC、流式细胞术、Southern印迹、电泳和聚合酶链式反应。

[0029] 术语“测定”指鉴定、筛选、探测或测定行为,该行为可通过任何常规方法进行。例如,可分析样品是否存在特定试剂或测定其量,采用免疫测定、成像、Northern印迹等,用于确定样品中是否存在试剂或测定样品中试剂量的目的。术语“测定”和“确定”考虑物质变换,如通过使样品接受物理试验的方法,将生物样品从一个状态转换到另一状态。

[0030] 此外,本文所用的术语“测定”和“确定”用于指测试和/或测量。短语“分析来自患者的生物测试样品用于...”等用于指可直接或间接测试样品是否存在给定试剂(如GDF-15、基因、SNP、蛋白等)或具体试剂量。应理解一种试剂量指示一个概率,不同试剂量指示另一概率,试剂量可用于指导诊断、预后或治疗决策。应理解当试剂存在指示一个概率而缺乏试剂指示另一概率时,是否存在试剂可用于指导诊断、预后或治疗决策。

[0031] 如本文所用,涉及患者的“选择”、“选择性”、“挑选”和“选定”用于指从较大患者组特定选择具体患者,条件为该患者满足预定的标准。类似地,“选择性治疗”指从较大患者组

特定选择患者,条件为该患者满足预定的标准。“选择性给予”指向特定选自较大患者组的患者给予药物,条件为该选定患者满足预定的标准。“选择”、“选择性治疗”和“选择性给予”指基于患者特定生物学向患者递送个性化治疗,而不是仅基于患者具体疾病递送标准治疗方案。选择不是指偶然诊断、预后或治疗患者,而是指基于一种或多种预定标准周密选择向患者给予治疗。

[0032] 本文所用的术语“预测”表明本文所述方法提供信息,使医疗服务人员能测定患病个体得到更精确诊断或预后或更有利响应治疗的可能性。这不意味着以100%准确性预测响应的能力。技术人员应理解其指概率提高。

[0033] 本文所用的“可能性”和“可能”提供关于事件发生可能性的描述。其可与“概率”互换使用。可能性指大于猜测但小于确定的概率。因此,如果一个理性人用常识、训练或经历,鉴于当前情况得出事件是可信的结论,则该事件是可能的。在一些实施方式中,一旦确定可能性,患者可进行预后、诊断、治疗,或者治疗可改变。

[0034] 本文所用的术语“药学上可接受”指不干扰活性成分生物活性效力的无毒材料。

[0035] 如本文所用,涉及化合物如serelaxin或serelaxin受体激动剂的术语“给予”用于指通过任何途径向患者递送化合物。

[0036] 本文所用的“治疗有效量”指在单一或多剂量给予患者(如人)后有效的serelaxin或serelaxin激动剂含量,用于治疗、预防,防止发生、治愈、延迟、降低严重度、缓解至少一种疾病或复发疾病的症状,或延长患者生存超过没有这类治疗情况下所预期的。应用于单独给药的个体活性成分(如serelaxin)时,该术语指单独成分。应用于组合时,该术语指产生治疗效果的活性成分组合量,无论联合、连续或同时给药。

[0037] 本文所用的术语“治疗”和“处理”指预防性或防治性治疗(视情况而定)以及治愈或疾病减缓治疗,包括治疗有感染疾病风险或疑似已感染疾病的患者以及患病或者诊断患病或处于病症状态的患者,包括抑制临床复发或加重。治疗可给予患病或最终可能患病的患者,用于预防、治愈、其发生、降低严重度、或缓解一种或多种疾病或复发疾病的症状,或者用于延长患者生存超过没有这类治疗情况下所预期的。

[0038] 本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。因此,例如提及“蛋白质”包括2种或更多蛋白质的混合物,提及“试剂”包括指一种或多种试剂和本领域技术人员已知的其等价物,等等。

[0039] 显然,除了上述说明和实施例特定所述,本发明可以另外方式实施。根据上述教授内容,多种对本发明的修改和变化是可能的,并因而在所附权利要求范围内。

[0040] 应理解上面的一般说明和以下详细说明仅是示范性和解释性,不对所要求的本发明构成限制。此外,必须理解本发明不限于所述具体实施方式,其本身当然也可变。另外,用于描述具体实施方式的术语不意在限制,因为本发明范围仅由其权利要求限制。

[0041] 除非另有定义,本文所用的全部技术和科学术语含意是本发明所属领域普通技术人员通常所理解的。本领域普通技术人员也应理解与本文所述类似或等同的任何方法和材料也能用于实施或测试本发明。

[0042] 此外,本说明书和权利要求所用的表示分量、反应条件、%纯度、多肽长度等的所有数字都由术语“约”修饰,除非另有说明。因此,本文所列数值参数是近似值,可根据本发明所需性质而变化。至少且不意在限制权利要求范围等同原则的应用,各数值参数应至

少根据所报告有效位的数字理解,用常规舍入技术。

[0043] 分析技术、诊断方法和生成可传递形式信息的方法

[0044] 所公开的方法用于治疗、预防或缓解心力衰竭,尤其是急性心力衰竭,以及预测心脏病患者响应serelaxin治疗的可能性。这些方法尤其测定患者是否有GDF-15作为来自患者样品的生物标志物。

[0045] 来自患者的生物样品可通过任何适用常规方式分析GDF-15的存在,所述方式根据获取特定生物样品的简易性进行选择。

[0046] 数种生物样品可用于鉴定GDF-15的存在,如血液、滑液、血沉棕黄层、血清、血浆、淋巴、粪便、尿、眼泪、唾液、脑脊液、腮拭试、痰或组织。所述生物样品优选包括取自经历心脏疾病事件后不久或经历心脏疾病事件相关症状后不久的患者的血液。

[0047] 本发明的一个创造性发现包括确定GDF-15可用于预测特定个体的肺负荷,使医学专业人员能积极治疗潜在心脏疾病事件如急性心力衰竭。

[0048] 通常,一旦确定AIR标志物或多态性的存在,可告知医师或患者或其他研究人员结果。特别地,所述结果可以是能交流或传送给其他研究人员或医师或患者的可传递信息形式。这种形式可变并且可以有形或无形的。个别测试的结果可体现在描述性陈述、图、照片、表、图像或任何其它视觉形式中。例如,涉及GDF-15水平的陈述用于指示测试结果。这些陈述和视觉形式能记录于有形媒介如纸,计算机可读介质如软盘、光盘等,或无形媒介如采用email或者因特网或内联网网址形式的电子媒介。另外,所述结果还能以声音形式记录并经任何合适媒介传递,如模拟或数字线缆、光纤等,通过电话、传真、无线移动电话、网络电话等。所有这类形式(有形和无形)会构成“可传递信息形式”。因此,试验结果的信息和数据能在世界任何地方生成并传递到不同位置。

[0049] 治疗方法

[0050] 所公开的方法允许临床医生提供治疗患者肺负荷的个性化疗法,即其允许确定是否用组合物如serelaxin选择性治疗患者。由此,临床医生能使益处最大化并尽可能减少潜在致命心脏疾病事件的风险。应理解serelaxin用于治疗或缓解急性心力衰竭。

[0051] 患者经提供药物活性serelaxin(如合成、重组、类似物、激动剂等)的皮下泵治疗,量的范围是每天约1-1000 μ g/kg对象体重。在一个实施方式中,serelaxin剂量是10、30、100和250 μ g/kg/天。这些剂量产生约1、3、10、30、75或100ng/ml的serelaxin血清浓度。在一个优选实施方式中,药学上有效serelaxin或其激动剂以约30 μ g/kg/天给予。在另一个优选实施方式中,药学上有效serelaxin或其激动剂以约10-约250 μ g/kg/天给予。在另一个实施方式中,serelaxin连续给药以维持约0.5-约500ng/ml的serelaxin血清浓度,更优选约0.5-约300ng/ml,最优选约1-约10ng/ml。最优选地,serelaxin连续给药以维持10ng/ml或更高的serelaxin血清浓度。这些serelaxin浓度能缓解或减少过度稀释尿生成和NDI相关的伴随并发症。在一个优选实施方式中,所述serelaxin是serelaxin。

[0052] Serelaxin组合物和制剂

[0053] Serelaxin、serelaxin激动剂和/或serelaxin类似物配制成药物用于本公开方法。能刺激与生物或药物活性serelaxin(如合成serelaxin、重组serelaxin)或serelaxin激动剂(如serelaxin类似物或serelaxin样调节剂)结合serelaxin受体相关的生物反应的任何组合物或化合物可用作本公开的药物。科学文献很好描述了用于配制和给药的技术一

般细节(参见宾夕法尼亚州伊斯顿Maack出版公司(Maack Publishing Co)的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences))。含有药物活性serelaxin的药物制剂能根据本领域已知制造药物的任何方法制备。用于本公开方法的含有药物活性serelaxin或serelaxin激动剂的制剂能以任何常规可接受方式配制用于给药,包括但不限于静脉内、皮下、肌肉内、舌下、鼻内、脑内、脑室内、局部、口头、眼内和经吸入。说明性示例如下所列。在一个优选实施方式中,serelaxin静脉内或皮下给药。

[0054] Serelaxin通过静脉内或皮下注射(如输注、大丸剂、泵)递送时,含有药物活性serelaxin或含有药物有效性serelaxin激动剂的制剂能采用无菌可注射制剂形式,如无菌可注射制水性或油性悬液。此悬液能根据已知技术配制,采用合适的分散或润湿剂以及上面提及的混悬剂。无菌可注射制剂还可以是溶于无毒胃肠外可接受稀释剂或溶剂的无菌可注射溶液或悬液。能采用的可接受载剂和溶剂是水和林格溶液、等渗氯化钠。另外,无菌固定油能常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何无刺激性固定油,包括合成的单或双甘油酯。另外,脂肪酸如油酸同样能用于制备注射剂。

[0055] 本公开的水性悬液包含serelaxin,混合适于制造水性悬液的赋形剂。这类赋形剂包括混悬剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶,以及分散或润湿剂如天然产生的磷脂(如卵磷脂)、烯化氧与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(如十七烯氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯脱水山梨醇酐单油酸酯)。所述水性悬液还能包含一种或多种防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种或多种调味剂和一种或多种甜味剂如蔗糖、阿司帕坦或糖精。可调整制剂的摩尔渗透压浓度。

[0056] 通过将serelaxin悬于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或者矿物油如液体石蜡,能配制油混悬剂。油混悬剂可包含增稠剂如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂以提供可口的口服制剂。这些制剂能通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0057] 本公开的分散性粉末和颗粒适合通过加入水来制备水性悬液,其能从serelaxin与分散、混悬和/或润湿剂以及一种或多种防腐剂的混合物配制。合适的分散或润湿剂和混悬剂如上所公开例示。额外赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂也可存在。

[0058] 本公开的药物制剂还能采用水包油乳剂形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油,矿物油如液体石蜡,或其混合物。合适的乳化剂包括天然产生的树胶如阿拉伯胶和黄芪胶,天然产生的磷脂如大豆卵磷脂,衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯如山梨醇酐单油酸酯,这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。

[0059] Serelaxin制剂的给药和剂量方案

[0060] 本公开方法所用含有药物活性serelaxin或药学上有效serelaxin激动剂的制剂能以任何常规可接受方式给药,包括但不限于静脉内、皮下、肌肉内、舌下、鼻内、脑内、脑室内、局部、口头、眼内和经吸入。给药会随着药物的药代动力学和其它特性以及患者健康状况而变化。一般准则如下所示。

[0061] 目前工艺水平允许临床医生就各个体患者确定serelaxin的剂量方案。作为说明性示例,下面就serelaxin提供的准则能用作确定剂量方案的指南,即实施本公开方法时所

给予制剂的剂量方案和剂量水平,所述制剂包含药物活性serelaxin。作为一般准则,预期药物活性H1、H2和/或H3人serelaxin(如合成、重组、类似物、激动剂等)的日剂量范围通常为每天约1-1000 μ g/kg对象体重。在一个实施方式中,serelaxin剂量是10、30、100和250 μ g/kg/天。在另一个实施方式中,这些剂量产生约1、3、10、30、75或100ng/ml的serelaxin血清浓度。在一个优选实施方式中,药学上有效serelaxin或其激动剂以约30 μ g/kg/天给予。在另一个优选实施方式中,药学上有效serelaxin或其激动剂以约10-约250 μ g/kg/天给予。在另一个实施方式中,serelaxin连续给药以维持约0.5-约500ng/ml的serelaxin血清浓度,更优选约0.5-约300ng/ml,最优选约1-约10ng/ml。最优选地,serelaxin连续给药以维持10ng/ml或更高的serelaxin血清浓度。因此,本公开方法包括产生这些serelaxin血清浓度的给药。这些serelaxin血清浓度能缓解或减少与水肿相关的积液,包括但不限于脑水肿、眼部水肿、肺水肿、腹水、遗传性血管水肿、外周性水肿和全身性水肿。此外,这些serelaxin浓度能缓解或减少NDI中的慢性稀释尿排出。根据对象,serelaxin给药维持特定时间段,或长达实现对象中稳定所需。例如,serelaxin治疗持续时间根据患者优选保持在约4小时-约96小时的范围内,更优选8小时-约72小时,以及按需的一个或多个可选重复治疗。

[0062] 单一或多次serelaxin制剂给药可根据所需剂量和频率以及患有水肿和/或NDI的患者所耐受程度来给予。所述制剂应提供足够量的serelaxin以有效缓解病症。用于静脉内皮下给药serelaxin的典型药物制剂取决于特定疗法。例如,serelaxin可通过单一疗法(即没有其它联合用药)或与另一药物联合疗法来给予患者。在一个实施方式中,serelaxin作为单一疗法每日给予患者。在另一个实施方式中,serelaxin作为与另一药物的联合疗法每日给予患者。值得注意地,给予患者的serelaxin剂量和频率可根据年龄、疾病程度、药物耐受性和联合用药及病症而变化。

[0063] 本公开一个或多个实施方式的细节如上面所附描述所列。尽管与本文所述类似或等同的任何方法和材料能用于实施或测试本公开,现在描述优选的方法和材料。本公开的其他特征、目的和优势通过描述和权利要求显而易见。在本说明书和所附权利要求中,单数形式包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。除非另有定义,本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开所属领域普通技术人员通常所理解相同的含义。本公开的所有数值范围包含全部整数终点、其间的小数和分数,无论是否特别说明。本说明书的所有专利和出版物通过引用纳入。呈现以下实施例以更充分阐述本公开的优选实施方式。这些实施例不应解释为对所公开专利主题范围的限制,如所附权利要求所定义。

[0064] 实施例1:Serelaxin对急性心力衰竭患者中GDF-15水平的影响

[0065] 在国际、双盲、安慰剂对照试验(Teerlink等., Lancet 381:29-39(2013))中,胸片展示肺充血并由于急性心力衰竭住院的患者随机分配接受48小时静脉输注安慰剂或30 μ g/kg/d serelaxin,所述试验的完整内容通过引用纳入本文。从到达医院到静脉给药serelaxin经过的时间小于9小时。Serelaxin显著改善主要呼吸困难疗效终点,如视敏度量表曲线下面积($p=0.007$)所评估且患者报告总体健康改善。Serelaxin治疗组的平均住院时间显著减少0.9天($p=0.04$)且强化护理或冠心病监护病房中的时间减少0.4天($p=0.03$)。48小时输注serelaxin在180天减少心血管死亡($p=0.28$)。先前急性心力衰竭患者的干预结果试验没有显示对出院后死亡率的有益效果。

[0066] 用于生物标志物分析的血液样品在血清分离管中于开始serelaxin或安慰剂前

(基线)和第2、5、14和60天收集。血清样品收集后30-60分钟内观察到凝块后离心, -20℃冷冻多至4周, 然后用干冰运送到中心实验室, -80℃保存直至进行分析。测量样品的GDF-15, 用罗氏诊断有限公司(Roche Diagnostics GmbH, 德国曼海姆)提供的试商用电化学发光免疫分析。来自同一患者的所有样品由不了解患者治疗和研究数据的人员在经认证中心实验室同时分析。GDF-15的报告范围是400-20,000ng/L。

[0067] 评价到第5天的患者报告的呼吸困难变化, 如视觉模拟量表评分中到第5天的相比基线变化下面积, 其中在死亡或心力衰竭恶化(呼吸困难VAS AUC)后分配最差的可能得分。到第60天再入院的原因和到第180天死亡病因由盲法终点委员会集中确定。

[0068] 就基线到第2和14天的GDF-15水平变化开发多元线性回归模型, 采用基线患者临床特征和常规实验测量; 安慰剂组中使用后向消元, $p < 0.10$ 作为保留于模型的标准。缺失预测因子用治疗组特异连续变量中值和分类变量模式估算。GDF-15值进行对数转换。关联线性用限制性立方样条评价, 且如果发现显著非线性 ($p < 0.10$), 根据单变量赤池信息量准则选择二分、三分、线性样条或二次或三次多项式转换。呈现来自5折交叉验证的校正 R^2 值。然后, 在所有患者中估计serelaxin对生物标志物变化的影响, 用预测安慰剂组中这些变化的协变量的多变量校正。

[0069] 表1. Serelaxin降低急性心力衰竭患者中的GDF-15

[0070]

GDF-15 (ng/l)	中值安慰剂 (n=546)	中 Serelaxin (n=530)	几何 平均值 安慰剂	几何平 均值 Serelaxin	相比基线的几何平 均值变化		治疗间
					安慰剂	Serelaxin	

[0071]

基线	3998.5	4115.5	4273.3	4380.3			
第2天	3617.0	3341.0	3855.6	3395.6	-9.6%*	-21.6%*	<0.0001
第5天	3616.0	3584.5	3902.8	3690.3	-8.3%*	-14.95*	0.0244
第14天	3505.0	3296.0	3622.9	3397.0	-15.7%*	-20.2%*	0.0534
第60天	3092.0	2981.5	3208.7	3114.0	-22.5%*	-26.4%*	0.3255

[0072] *相比基线的 $P > 0.05$ 采用几何平均值95%置信区间

[0073] 在第2和5天, 标准护理以外用serelaxin治疗的急性心力衰竭患者中的GDF-15水平显著低于标准护理以外用安慰剂治疗的那些患者。第14天, GDF-15水平接近统计显著性。

[0074] 影响从基线到serelaxin治疗第2天的GDF-15水平变化的因素如表2所示。GDF-15增加与老年、外周血管疾病、主动脉狭窄和较低NT-pro-BNP在基线相关。

[0075] 表2. 影响serelaxin治疗第2天的GDF-15水平的因素

[0076]

特征	平均变化 (95% CI)	p-值
年龄(岁)	0.022 (0.012,0.031)	0.000
男性	-0.106 (-0.322,0.110)	0.334
US样	-0.082 (-0.305,0.141)	0.469
最新射血分数 (%)	0.007 (-0.001,0.014)	0.086
1个月前的CHF	-0.123 (-0.359,0.113)	0.305
30天前的NYHA分级	.	0.264
.	-0.224 (-0.514,0.065)	
.	0.012 (-0.252,0.276)	
.	-0.194 (-0.547,0.158)	
重量(kg)	0 (-0.006,0.006)	0.947
身高(cm)	-0.009 (-0.021,0.002)	0.095
体质指数(kg/m ²)	0.005 (-0.012,0.023)	0.550
收缩性BP (mmHg)	0.003 (-0.003,0.009)	0.317

[0077]

舒张性BP (mm Hg)	0 (-0.008,0.008)	0.970
脉压(mmHg)	0.003 (-0.003,0.009)	0.339
心率(beats/min)	0.006 (-0.001,0.013)	0.087
呼吸率(呼吸/min)	0.018 (-0.005,0.041)	0.119
体温(°C)	-0.125 (-0.404,0.155)	0.382
去年的HF住院	-0.172 (-0.400,0.056)	0.140
去年的HF住院数	-0.103 (-0.221,0.014)	0.084
水肿(0-3)	.	0.077
.	-0.263 (-0.564,0.037)	
.	-0.296 (-0.597,0.005)	
.	0.008 (-0.322,0.337)	
端坐呼吸困难(0-3)	.	0.666
.	0.239 (-0.329,0.806)	
.	0.209 (-0.332,0.749)	
.	0.308 (-0.234,0.849)	
端坐呼吸困难(0-3) (顺序)	0.063 (-0.061,0.187)	0.318
罗音(0-3)	.	0.015
.	0.479 (-0.003,0.961)	
.	0.694 (0.215,1.173)	
.	0.731 (0.138,1.324)	
颈静脉压(0-2)	.	0.289
.	0.054 (-0.207,0.315)	
.	-0.144 (-0.427,0.140)	
劳力性呼吸困难(0-3)	.	0.227
.	-1.085 (-2.888,0.719)	

[0078]

.	-1.224 (-2.973,0.525)	
.	-1.022 (-2.765,0.721)	
通过VAS的呼吸困难(mm)	0.005 (-0.001,0.010)	0.086
高脂血	-0.235 (-0.445,-0.025)	0.028
糖尿病	-0.074 (-0.284,0.137)	0.492
高血压	-0.193 (-0.512,0.126)	0.236
中风或其它脑血管事件	-0.171 (-0.465,0.122)	0.253
哮喘性支气管炎或COPD	0.047 (-0.247,0.341)	0.753
缺血性心脏病	-0.118 (-0.329,0.093)	0.272
心肌梗塞	0.011 (-0.209,0.231)	0.923
冠状动脉旁路搭桥术	-0.199 (-0.461,0.064)	0.138
经皮介入治疗	-0.146 (-0.390,0.097)	0.240
心绞痛	0.008 (-0.322,0.339)	0.960
CCS分级(I/II/III/IV)	.	0.562
.	0.066 (-0.354,0.485)	
.	0.06 (-0.951,1.072)	
.	-1.749 (-4.214,0.717)	
周围性血管疾病	-0.001 (-0.303,0.300)	0.993
物质滥用	-0.902 (-1.566,-0.238)	0.008
吸烟	-0.451 (-0.764,-0.138)	0.005
抑郁症	0.295 (-0.168,0.758)	0.211
甲状腺功能减退	-0.173 (-0.583,0.237)	0.407
甲状腺机能亢进	-0.324 (-0.900,0.251)	0.270
恶性肿瘤	-0.187 (-0.607,0.233)	0.382
二尖瓣狭窄	-0.218 (-1.231,0.795)	0.673

[0079]

二尖瓣回流	-0.093 (-0.319,0.133)	0.421
主动脉狭窄	-0.242 (-0.757,0.273)	0.357
主动脉回流	0.526 (0.013,1.039)	0.044
心房颤动或扑动史	-0.046 (-0.256,0.165)	0.672
筛选时心房颤动/扑动	0.09 (-0.122,0.303)	0.405
血红蛋白(g/dL)	0.069 (0.010,0.128)	0.023
血细胞比容(%)	0.02 (0.001,0.040)	0.038
肌酐(umol/L)	0 (-0.003,0.003)	0.934
BUN (mmol/L)	-0.015 (-0.041,0.011)	0.271
eGFR	0 (-0.007,0.006)	0.886
尿酸(umol/L)	0 (-0.001,0.000)	0.366
总胆红素(umol/L)	-0.006 (-0.018,0.005)	0.254
丙氨酸转氨酶(U/L)	-0.032 (-0.153,0.090)	0.611
天冬氨酸转氨酶U/L	0.107 (-0.051,0.265)	0.183
碱性磷酸酶(U/L)	-0.002 (-0.004,0.001)	0.175
磷酸盐(mmol/L)	0.137 (-0.363,0.637)	0.591
钠(mmol/L)	0.001 (-0.028,0.031)	0.931
钾(mmol/L)	-0.058 (-0.245,0.128)	0.540
钙(mmol/L)	-0.261 (-0.962,0.439)	0.465
总胆固醇(mmol/L)	0.093 (0.003,0.182)	0.043
葡萄糖(mmol/L)	0.024 (-0.002,0.050)	0.073
白蛋白(g/L)	0 (-0.024,0.024)	0.989
总蛋白(g/L)	-0.007 (-0.025,0.010)	0.424
肌钙蛋白T (ug/L)	0.137 (0.051,0.223)	0.002
NT-proBNP (ng/L)	-0.036 (-0.116,0.044)	0.374

[0080] 第2天和第14天的GDF-15变化与急性心力衰竭患者中的不良结果相关。由于在第60天的心力衰竭或肾衰竭的再次入院、心血管死亡和第180天的心血管死亡与serelaxin治

疗后第2天和第14天观察到的GDF-15水平变化强烈和独立相关,如表3所示。从基线到第2天和第14天的GDF-15增加是这些负面结果非常重要的预测因子。

[0081] 表3.GDF-15与急性心力衰竭患者中负面结果的关联

[0082]

呼吸困难								
生物标志物	未调整		多变量修正 无 serelaxin		多变量修正 无 serelaxin		多变量修正 无serelaxin	
GDF-15	平均变化	p-值	平均变化	p-值	平均变化	p-值	平均变化	p-值
基线 (n= 1088)	-200.0 (-375.7,-24.33)	0.026	-79.85 (-236.4,76.720)	0.318	-84.67 (-240.7,71.381)	0.288	-88.91 (-246.1,68.324)	0.268
第 2 天的 变化 (D2 与 BL 之比) (n= 1073)		0.000		0.002		0.005		0.193
	-222.0 (-316.5,-127.5)		-135.0 (-212.9,-56.96)		-123.0 (-201.5,-44.42)		-59.36 (-146.6,27.868)	
到第 60 天的再入院或心血管死亡								
生物标志物	未调整		多变量修正 无 serelaxin		多变量修正 无 serelaxin		多变量修正 无serelaxin	
GDF-15	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值
	1.341 (1.143,1.573)	0.000	1.076 (0.901,1.285)	0.421	1.076 (0.901,1.285)	0.420	1.083 (0.904,1.296)	0.388
	1.473 (1.150,1.887)	0.002	1.493 (1.147,1.942)	0.003	1.505 (1.154,1.963)	0.003	1.442 (1.068,1.947)	0.017
	1.879 (1.471,2.40)	0.000	1.722 (1.346,2.2)	0.000	1.727 (1.349,2.2)	0.000	1.675 (1.299,2.16)	0.000

[0083]

	1)		.204)		12)		0)	
到第 180 天的心血管死亡								
生物标志物	未调整		多变量修正 无 serelaxin		多变量修正 无 serelaxin		多变量 生物标志物修正 无 serelaxin	
	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值	HR (95% CI)	p-值
	1.597 (1.311,1.945)	0.000	1.120 (0.883,1.422)	0.350	1.121 (0.885,1.422)	0.344	1.143 (0.897,1.458)	0.280
	1.493 (1.090,2.044)	0.012	1.475 (1.037,2.100)	0.031	1.414 (0.989,2.021)	0.058	1.195 (0.805,1.774)	0.376
	1.986 (1.469,2.685)	0.000	1.953 (1.395,2.734)	0.000	1.943 (1.381,2.734)	0.000	1.876 (1.323,2.661)	0.000

[0084] 数据的多变量分析证明GDF-15基线水平与由于心力衰竭或肾衰竭再入院率增加无关;也与到第60天或第180天的心血管死亡无关。从基线到第2天和第14天的GDF-15变化是这些结果非常重要的预测因子。Serelaxin治疗与第14天的GDF-15更快速减少和第60天更低GDF-15趋势相关。180天心血管死亡率的多变量分析结合serelaxin治疗和到第2天的GDF-15变化,如表4所示,证明GSF-15减少是先前观察到serelaxin治疗降低急性心力衰竭患者死亡率的部分原因。在180天CV死亡率多变量模型中纳入到第14天的GDF-15变化使预估的serelaxin危险比降至0.753,而GDF-15变化的影响仍非常显著,表明GDF-15变化可调节serelaxin治疗与180天死亡率减少的关联。

[0085] 表4. 180天心血管死亡率的多变量分析

[0086]	协变量	HR	95% CI	P值
	US样	0.465	(0.293,0.738)	0.001
	收缩性BP (mmHg)	0.981	(0.965,0.997)	0.018
	端坐呼吸困难(0-3), 顺序	1.630	(1.212,2.191)	0.001
	心绞痛	1.735	(0.945,3.186)	0.076

[0087]	甲状腺机能亢进	2.222	(0.877,5.632)	0.092
	二尖瓣回流	0.749	(0.459,1.221)	0.246
	筛选时心房颤动/扑动	1.513	(0.959,2.386)	0.075
	BUN (mmol/L)	1.089	(1.041,1.139)	0.000
	钠(mmol/L)	0.928	(0.882,0.977)	0.004
	钾(mmol/L)	1.241	(0.892,1.728)	0.200
	钙(mmol/L)	0.215	(0.045,1.033)	0.055
	总蛋白(g/L)	1.039	(0.996,1.083)	0.074
	肌钙蛋白T (ug/L)	1.396	(1.176,1.656)	0.000
	NT-proBNP (ng/L)	1.352	(1.110,1.645)	0.003
	基线GDF-15	1.180	(0.900,1.546)	0.231
	GDF-15变化(D2与BL之比)	1.414	(0.989,2.021)	0.058
	Serelaxin	0.763	(0.481,1.208)	0.248

[0088] 实施例2: Serelaxin对急性心力衰竭患者的GDF-15和肺血流动力学的影响

[0089] 在单独研究中,评估serelaxin对急性心力衰竭住院患者的肺血流动力学影响(如肺负荷)(Ponikowski等., Eur Heart J 35:431-441 (2014))。患者随机1:1分入serelaxin或安慰剂组,开始稳定,随后用30ug/kg/d剂量的serelaxin输注20小时。报告时肺充血是所需纳入标准。从入院到开始静脉输注serelaxin用去的时间小于29小时。Serelaxin迅速产生血流动力学效应;在输注的前30分钟内检测到变化并持续整个治疗期。Serelaxin在治疗的前8小时($p=0.0001$)以及8-20小时期间($p=0.03$)减少自基线的时间加权平均肺毛细血管楔压。Serelaxin显著降低肺动脉收缩压和舒张压(4小时时 $p=0.0001$),全身血管阻力和肺血管阻力同步减少。

[0090] 在血清分离管收集的血液样品中测量GDF-15。血清样品在2小时内离心且血浆保存于-20℃或更低,然后-80℃保存直至进行分析。通过罗氏诊断有限公司(德国曼海姆)提供的试商用电化学发光免疫分析来测量GDF-15。来自同一患者的所有样品由不了解患者治疗和研究数据的人员在经认证中心实验室同时分析。

[0091] 测量肺毛细血管楔压(PCWP)、平均肺动脉压(PAP)和肺血管阻力(PVR)以及NTproBNP和GDF-15。分析GDF-15和NTproBNP与这些血流动力学指标的关联。

[0092] 如上面的实施例1,相比安慰剂,serelaxin显著降低GDF-15水平(基线中值分别为3262和3192ng/ml,和如图1所示)。如图1所示,几何平均值相比基线减少16%,而安慰剂显示相比基线增加3%。这引起有利于serelaxin($p=0.0204$)的18%治疗差异。另外,在20小

时输注期中,检测肺毛细血管楔压(PCWP)、平均肺动脉压(PAP)和肺血管阻力(PVR)的改善以及NTproBNP和GDF-15。分析GDF-15和NTproBNP与这些血流动力学指标的关联。

[0093] 在20小时输注期中,相较安慰剂,PCWP、PAP和PVR的改善更倾向serelaxin(所有 p 值 <0.005)。serelaxin还显著减少NTproBNP($p=0.037$)。

[0094] 基线和20小时的GDF-15水平与PAP(图2A-B, $p<0.025$)、PVR(图3A-B, $p<0.001$)和NTproBNP(图4A-B, $p<0.001$)显著相关。GDF-15水平与20小时的PCWP显著相关,而非基线($p<0.02$; $p=0.7$)。就PAP、PVR或PCWP而言,与基线和20小时NTproBNP水平的关联在统计上不显著。

[0095] 此实施例显示serelaxin不仅降低GDF-15水平,而且对肺血流动力学产生有利影响并显著减少NTproBNP和GDF-15。基线和20小时的GDF-15水平与NTproBNP和数个肺血流动力学指标显著相关。相反,NTproBNP与基线或20小时的肺指标无显著关联。因此,基线GDF-15以及GDF-15随着时间减少比NTproBNP对预测肺负荷更有用。

[0096] 总体而言,发明者意外发现基线并且之后持续多至14天的GDF-15水平能用于预测患者肺负荷。这进而允许预测潜在心脏事件,如所熟知的肺负荷增加可能导致心脏事件。因此,保健服务提供者可采取相应措施并给予降低GDF-15的组合物如serelaxin。

[0097] 实施例3:统计方法

[0098] 就基线到第2和14天的生物标志物水平变化开发多元线性回归模型,采用基线患者临床特征和常规实验测量;安慰剂组中使用后向消元, $p<0.10$ 作为保留于模型的标准。缺失预测因子用治疗组特异连续变量中值和分类变量模式的估算。GDF-15值进行对数转换。为实现用和不用生物标志物时模型的一致性和可比性,缺失后续生物标志物水平用线性插值或末次观察结转法估算(如果没有跟踪测量可用)。关联线性用限制性立方样条评价,且如果发现显著非线性($p<0.10$),根据单变量赤池信息量准则选择二分、三分、线性样条或二次或三次多项式转换。然后,估计serelaxin对GDF-15变化的影响,用预测安慰剂组中这些变化的协变量的多变量校正。结果列于下表5和6。

[0099] 基线生物标志物值和变化与临床结果的关联用线性回归和Cox回归模型预估,所述线性回归用于呼吸困难VAS AUC,Cox回归模型用于60天心力衰竭或肾衰竭或心血管死亡引起的再入院和180天心血管死亡率。GDF-15值与结果关联的线性如上评估。从重复测量方差分析模型预估生物标志物随着时间的平均变化,不估算缺失值。

[0100] 表5.对180天CV死亡的Serelaxin的剩余效应和GDF-15从基线到第2天变化的效应

[0101]

协变量	以下变化的HR	HR	95% CI	p-值
Serelaxin 和从基线到第2天的GDF-15变化				
基线GDF-15	双倍	1.720	(1.369, 2.162)	<0.001
GDF-15 变化 (D2 与 BL之比)	双倍	1.430	(1.042, 1.964)	0.027
Serelaxin		0.832	(0.664, 1.043)	0.111
Serelaxin,从基线到第2天的 GDF-15 变化, 和结果的多变量预测因子				
US样		0.465	(0.293,0.738)	0.001
收缩性BP, mmHg	1	0.981	(0.965,0.997)	0.018
端坐呼吸困难 (0-3), 顺序	1	1.630	(1.212,2.191)	0.001

[0102]

协变量	以下变化的HR	HR	95% CI	p-值
心绞痛		1.735	(0.945,3.186)	0.076
甲状腺机能亢进		2.222	(0.877,5.632)	0.092
二尖瓣回流		0.749	(0.459,1.221)	0.246
筛选时心房颤动/扑动		1.513	(0.959,2.386)	0.075
BUN, mmol/L	1	1.089	(1.041,1.139)	<0.001
钠, mmol/L	1	0.928	(0.882,0.977)	0.004
钾, mmol/L	1	1.241	(0.892,1.728)	0.200
钙, mmol/L	1	0.215	(0.045,1.033)	0.055
总蛋白, g/L	1	1.039	(0.996,1.083)	0.074
肌钙蛋白T, ug/L	双倍	1.396	(1.176,1.656)	<0.001
NT-proBNP, ng/L	双倍	1.352	(1.110,1.645)	0.003
基线GDF-15	双倍	1.180	(0.900,1.546)	0.231
GDF-15变化(D2与BL之比)	双倍	1.414	(0.989,2.021)	0.058
Serelaxin		0.763	(0.481,1.208)	0.248
C-统计量 (95% CI)	总体观察: 0.815 (0.773,0.857) 交叉验证: 0.793 (0.700,0.885)			

[0103] 当加入serelaxin影响甚至就基线协变量调整后 ($P=0.058$), GDF-15到第2天的变化仍是180天CV死亡率 ($P=0.027$) 的重要预测因子。未就其它基线协变量调整, serelaxin治疗与180天CV死亡率以0.619的危险比 (95%CI 0.403-0.950) 相关; 就到第2天的GDF-15变化的调整减少观察到的serelaxin影响 (HR 0.832, 95%CI 0.664-1.043)。多变量调整基线协变量后观察到类似下降 (分别为HR 0.665, 95%CI 0.430-1.028和0.763, 95%CI 0.481-1.208)。

[0104] 就到第14天的GDF-15变化观察到类似结果, 如下表6所列。这些结果表明GDF-15变化调节serelaxin治疗与180天死亡率减少的关联。

[0105] 表6. 对180天CV死亡的Serelaxin的剩余效应和GDF-15从基线到第14天变化的效应

[0106]

协变量调整	以下变化的HR	HR	95% CI	p-值
Serelaxin 和从基线到第14天的GDF-15变化[1]				
基线GDF-15	双倍	1.947	(1.496, 2.533)	<0.001
第14天的GDF-15变化(D14与BL之比)	双倍	1.960	(1.448, 2.655)	<0.001
Serelaxin		0.847	(0.659, 1.087)	0.192
Serelaxin, 和从基线到第14天的GDF-15变化, 和结果的多变量预测因子[1]				
US样		0.414	(0.245,0.702)	0.001
收缩性BP, mmHg	1	0.980	(0.963,0.998)	0.029
端坐呼吸困难(0-3), 顺序	1	1.652	(1.185,2.302)	0.003
心绞痛		1.587	(0.768,3.281)	0.213
甲状腺机能亢进		1.996	(0.608,6.550)	0.254
二尖瓣回流		0.756	(0.439,1.301)	0.312
筛选时心房颤动/扑动		1.346	(0.805,2.250)	0.257
BUN, mmol/L	1	1.108	(1.056,1.162)	<0.001
钠, mmol/L	1	0.941	(0.886,0.999)	0.045
钾, mmol/L	1	1.195	(0.819,1.743)	0.356
钙, mmol/L	1	0.348	(0.050,2.408)	0.285
总蛋白, g/L	1	1.032	(0.984,1.081)	0.196
肌钙蛋白T, ug/L	双倍	1.419	(1.169,1.723)	<0.001

[0107]

协变量调整	以下变化的HR	HR	95% CI	p-值
NT-proBNP, ng/L	双倍	1.332	(1.080,1.643)	0.007
基线GDF-15	双倍	1.348	(0.984,1.848)	0.063
第14天的GDF-15变化 (D14与BL之比)	双倍	1.943	(1.381,2.734)	<0.001
Serelaxin		0.753	(0.454,1.249)	0.272
C-统计量(95% CI)	总体观察: 0.835 (0.789,0.880) 交叉验证: 0.779 (0.654,0.903)			

[0108] [1] 排除死亡或者在第14天或之前检查 (censored) 的患者 (N=1037)

[0109] 如上所示,serelaxin与GDF-15更大减少在第2和5天统计上显著的相关,在第14天有显著差异的趋势 ($p=0.0534$),尽管这在就基线特征调整后减少。Serelaxin对GDF-15的影响看来具有特殊重要性。尽管报告GDF-15水平在末期HF的LVAD植入和心脏卸荷后减少,serelaxin似乎是降低心血管疾病患者GDF-15的第一个药物治疗法。血管紧张素受体阻滞剂疗法未减少CHF中的GDF-15且强化他汀疗法在其它临床试验中对GDF-15没有效果。

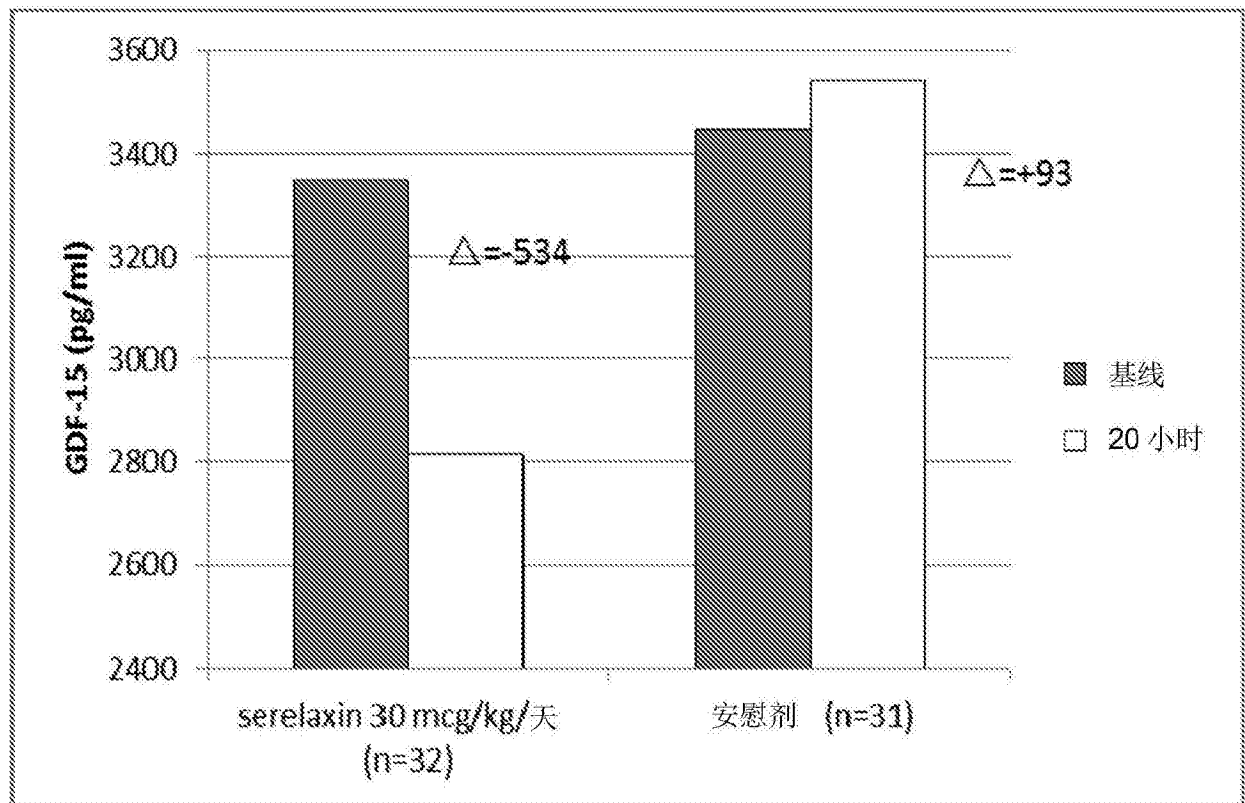


图1

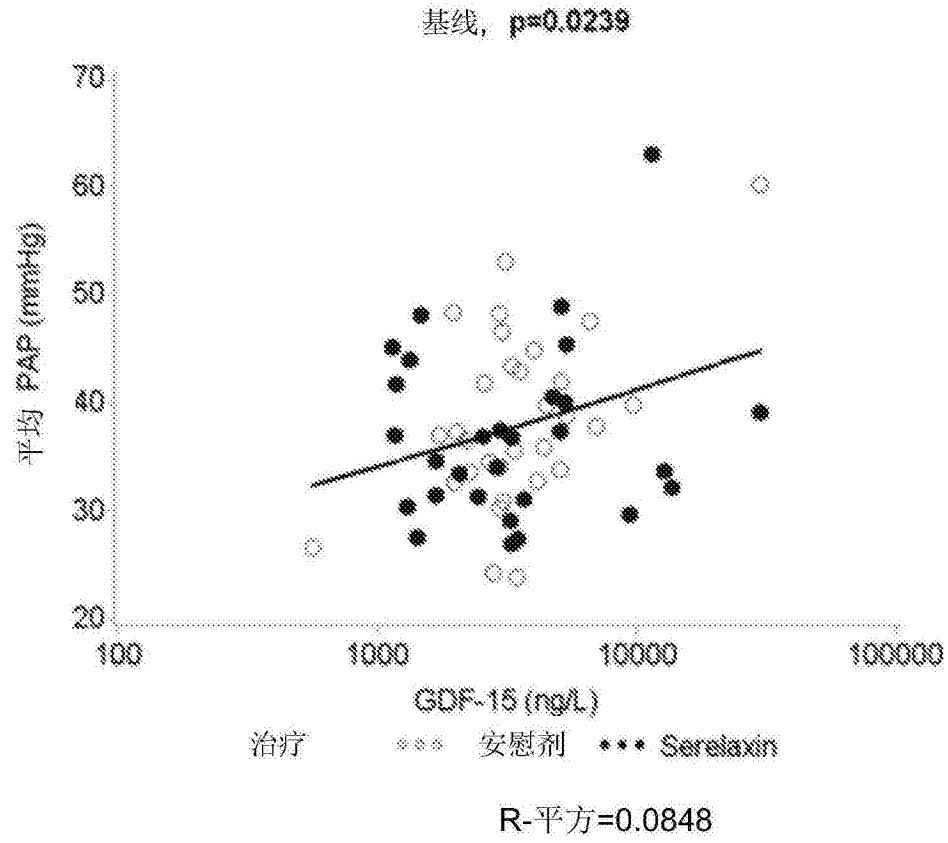


图2A

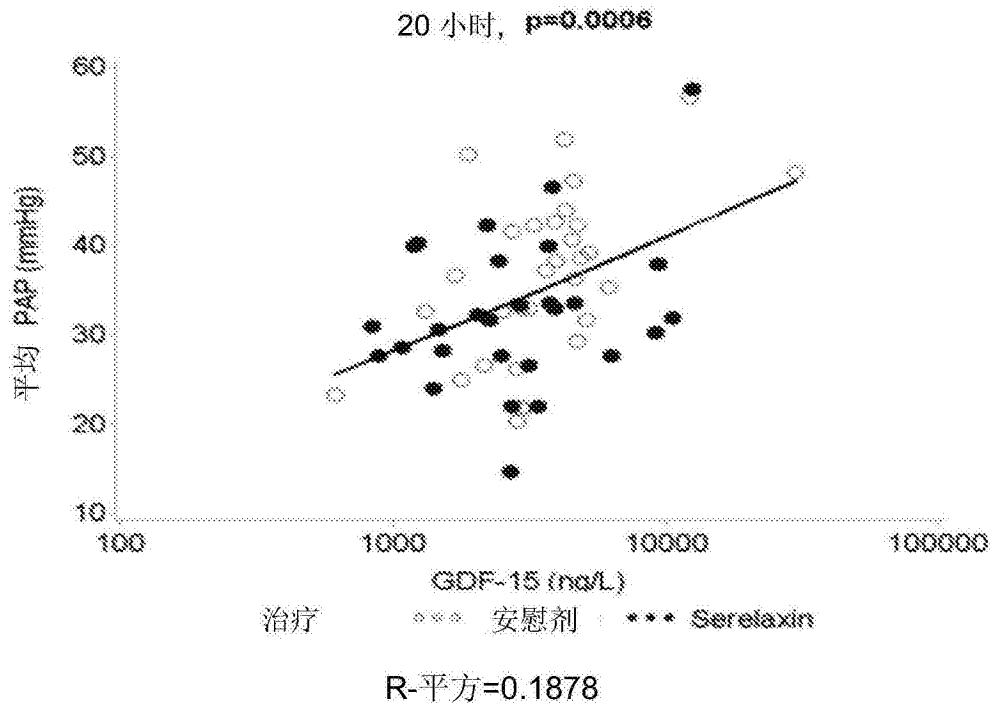


图2B

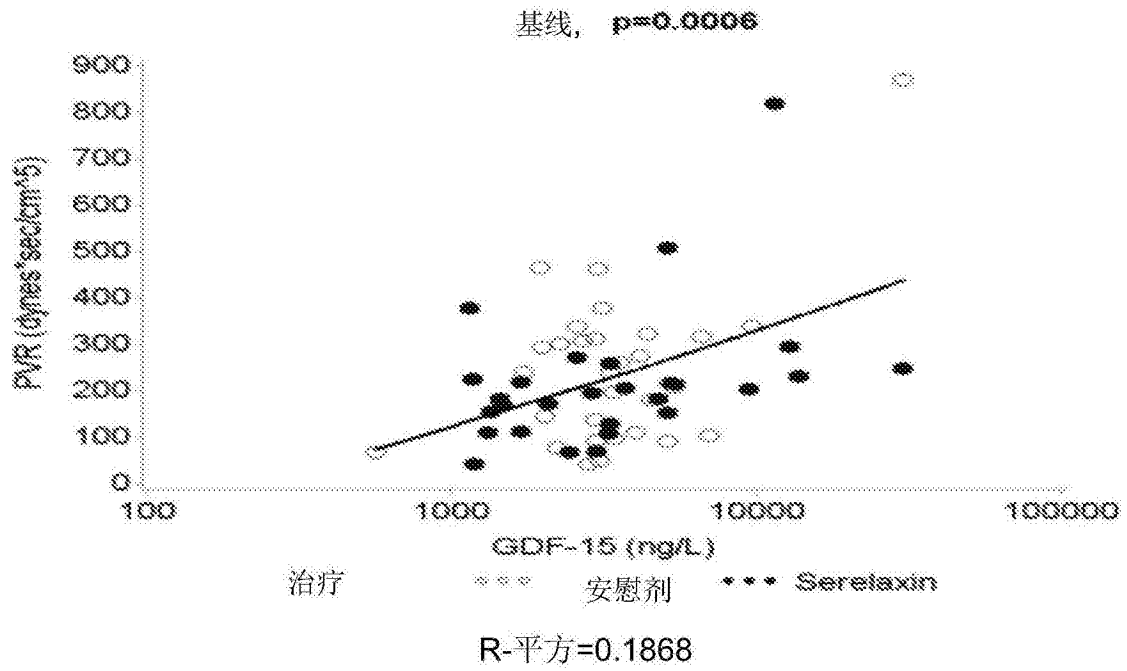


图3A

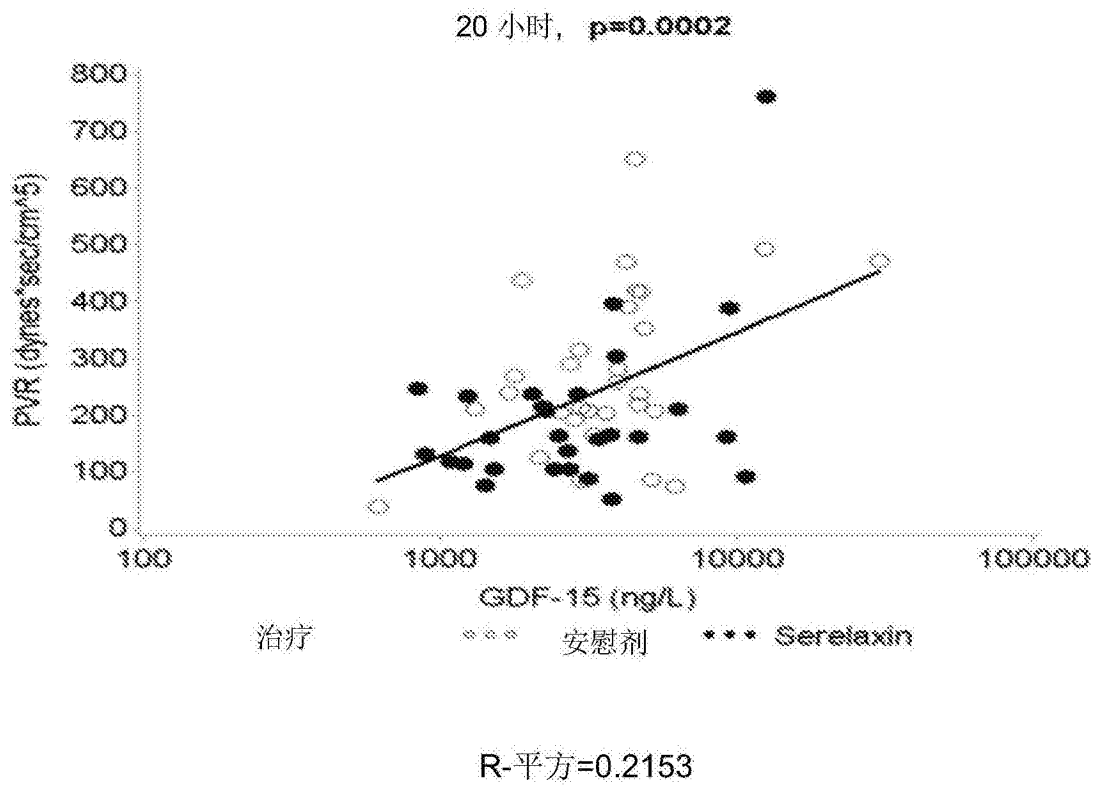


图3B

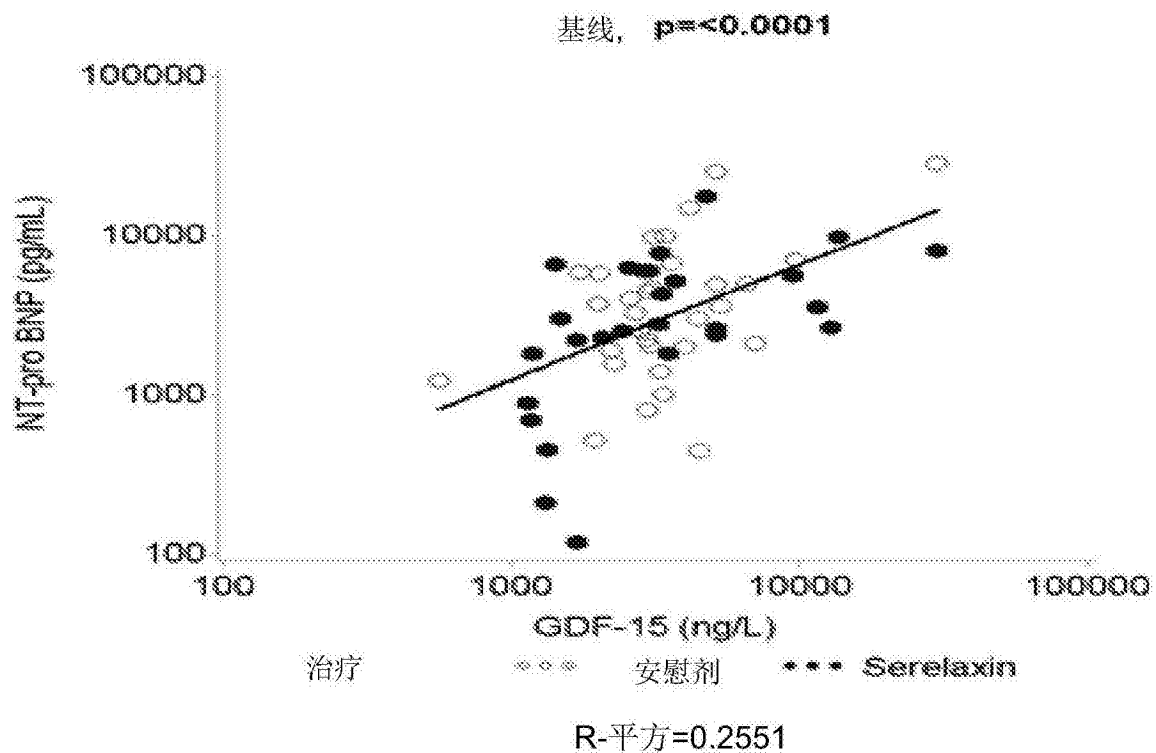


图4A

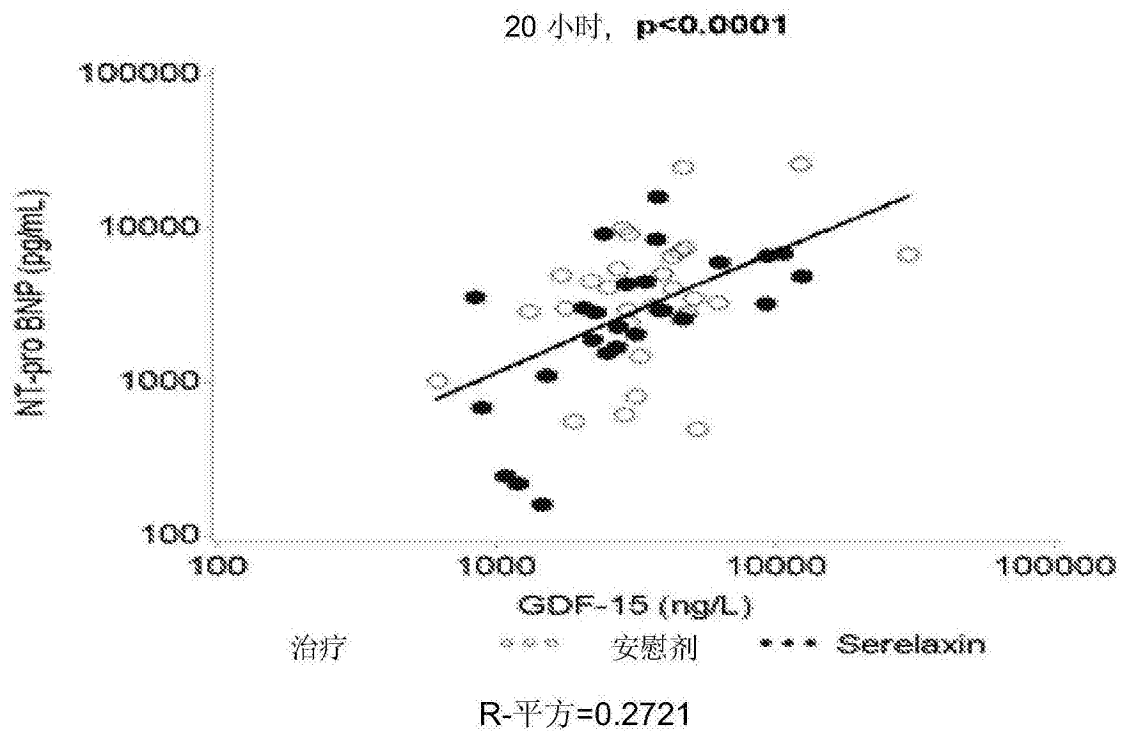


图4B