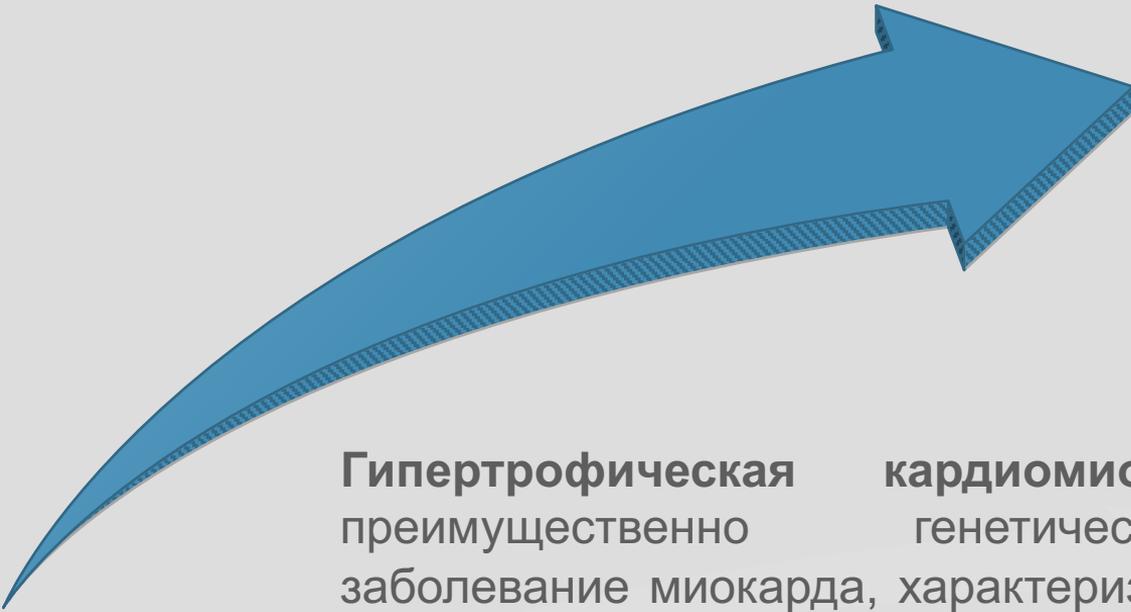


Гипертрофическая кардиомиопатия: новые направления в изучении



Стрельцова А.А.

Ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой, лечебный факультет Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», научный сотрудник НИЛ предиабета и метаболических нарушений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач УЗД высшей категории отделения ФД с УЗМи ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»



Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)* — преимущественно генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда ЛЖ (более 1,5 см), чаще асимметричного характера за счет утолщения МЖП, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого системного заболевания, связанного с ГЛЖ.

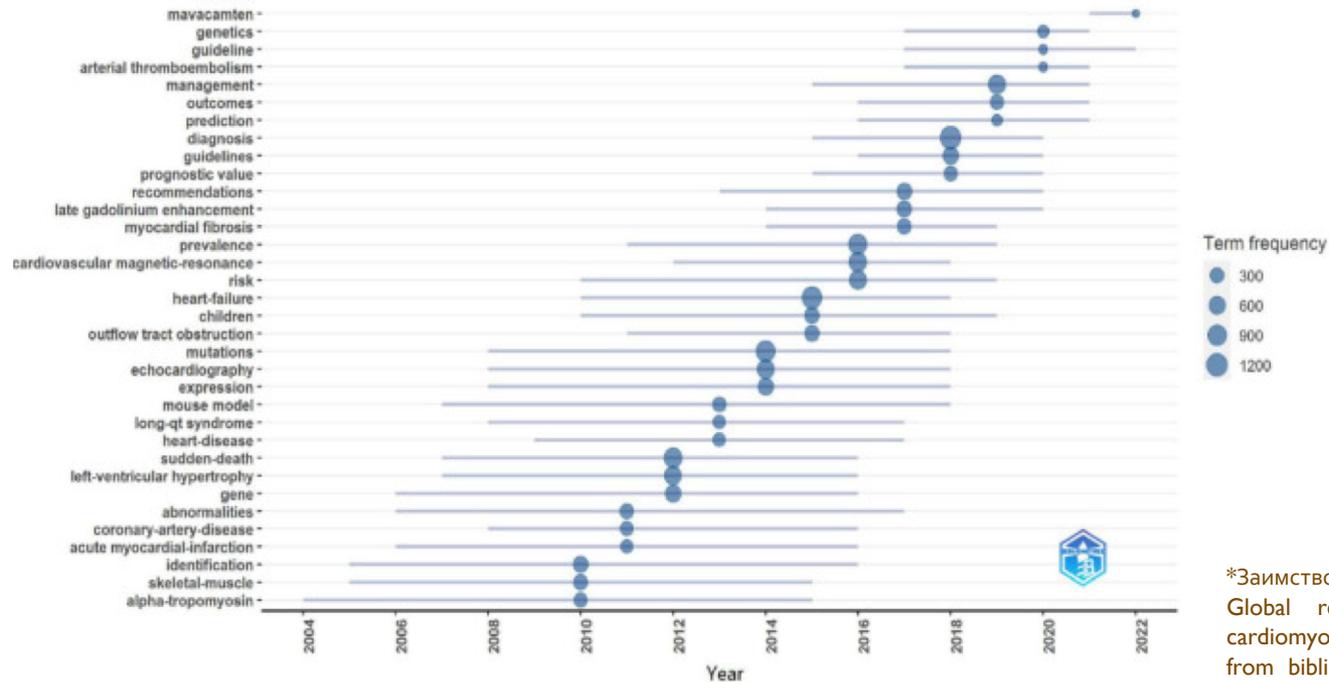
*Заимствовано из Проекта Рекомендаций РКО по ГКМП от 2023



Фенокопии ГКМП — заболевания генетической и негенетической природы с известным этиопатогенезом, фенотипически похожее на ГКМП



Результаты анализа трендов ключевых слов о ГКМП с 2010 года*



*Заимствовано из Zheng X, He Z, Li M, Jia Z. Global research trends of hypertrophic cardiomyopathy from 2000 to 2022: Insights from bibliometric analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1039098

Стадии ГКМП *

*Заимствовано из Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yasoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. Circ Heart Fail. 2012 Jul 1;5(4):535-46.

Включение в Обновленные Рекомендации РКО по ГКМП *



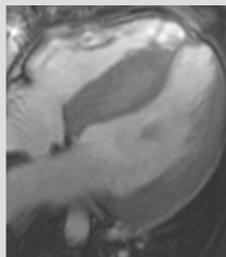
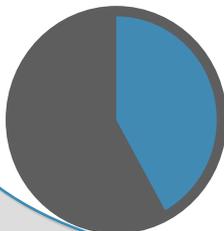
*Заимствовано из Проекта Рекомендаций РКО по ГКМП от 2023

Морфологические подтипы ГКМП *



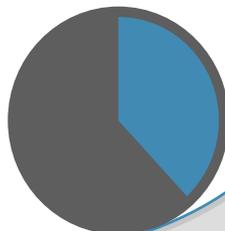
Гипертрофия базальной части МЖП

46%

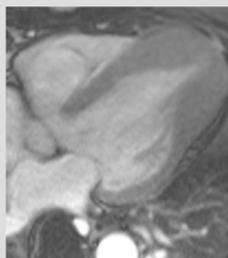


Двойково-выпуклая МЖП

38%

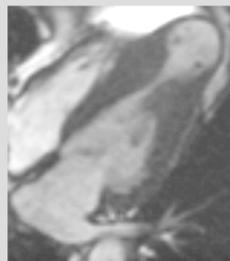
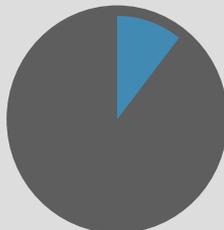


Более 80%



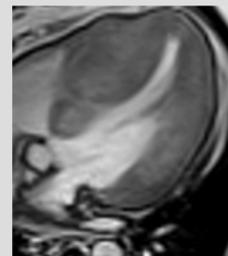
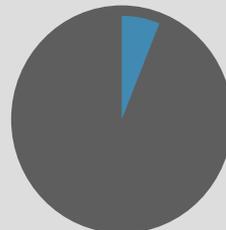
Верхушечная ГКМП

8%



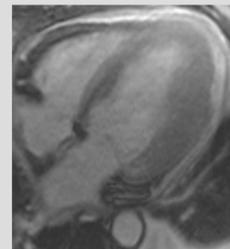
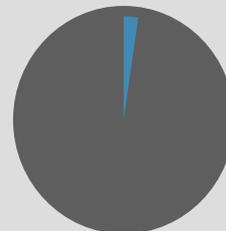
Средне-желудочковая обструктивная ГКМП

3%



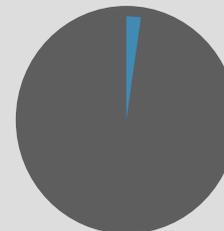
Концентрическая ГКМП

1%

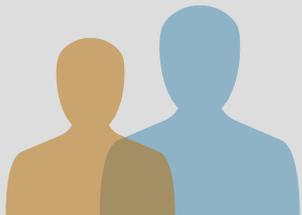


Другие

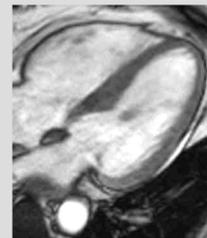
1-3%



*Заемствовано из Neubauer S, Kolm P. et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 12;74(19):2333-2345.



- Период: 2014-2017 гг.
- 6 стран (северная Америка и Европа)*



Гипертрофия
базальной части
МЖП

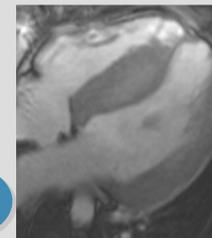
46%

- Генотип –
- Мультифакторное заболевание
- Менее выраженный фиброз (феномен позднего накопления гадолиния (ПНГ)) по результатам МРТ
- Характерна обструкция ВТЛЖ



Двояковыпуклая
МЖП

38%



- Генотип + (саркомерные мутации)
- Семейная ГКМП
- Обширные области фиброза
- Менее характерна обструкция ВТЛЖ

*Заимствовано из Neubauer S, Kolm P. et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 12;74(19):2333-2345.



Верхушечная аневризма ЛЖ:

- 2-3% в общей популяции ГКМП
- 10-20% в группе верхушечной ГКМП
- Более 20% в группе среднежелудочковой обструктивной ГКМП *

! С 2020 года наличие верхушечной аневризмы, независимо от размера входит в установленные факторы риска ВСС при ГКМП*

*Заимствовано из Ommen SR, Mital S., et. al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary Circulation. 2020;142(25):e533 e557.

*Заимствовано из

- Towe E.C., Bos J.M., et. al. «Genotype-phenotype correlations in apical variant hypertrophic cardiomyopathy». Congenital Heart Disease. 2015;10(3):E139–E145.
- Minami Y, Kajimoto K., et al. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011;57(23):2346-55.
- Maron MS, Finley JJ, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2008;118(15):1541-9.

Возможные механизмы формирования верхушечной аневризмы*

Систолическая среднежелудочковая обструкция:

- 1) Повышение давления в верхушке ЛЖ
- 2) Снижение давления коронарной перфузии, особенно в субэндокардиальных слоях

Сочетание факторов:

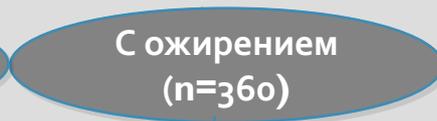
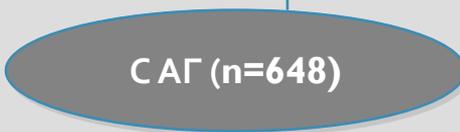
- 1) Увеличение потребности в кислороде за счет утолщения стенок ЛЖ
- 2) Снижение обеспечения кислородом за счет уменьшения плотности капилляров миокарда

Микроваскулярная дисфункция и снижение коронарного резерва:

Сужение интрамиокардиальных коронарных артерий



*Заимствовано из Yang K, Song YY, et al., «Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics, and prognosis, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2020, 21;12,1341–1350



- Возраст
- **NYHA** класс
- ФП
- ОНМК
- ПБЛНПГ
- Градиент в ВТЛЖ
- ДД ЛЖ
- Концентрическая/верхушечная ГЛЖ

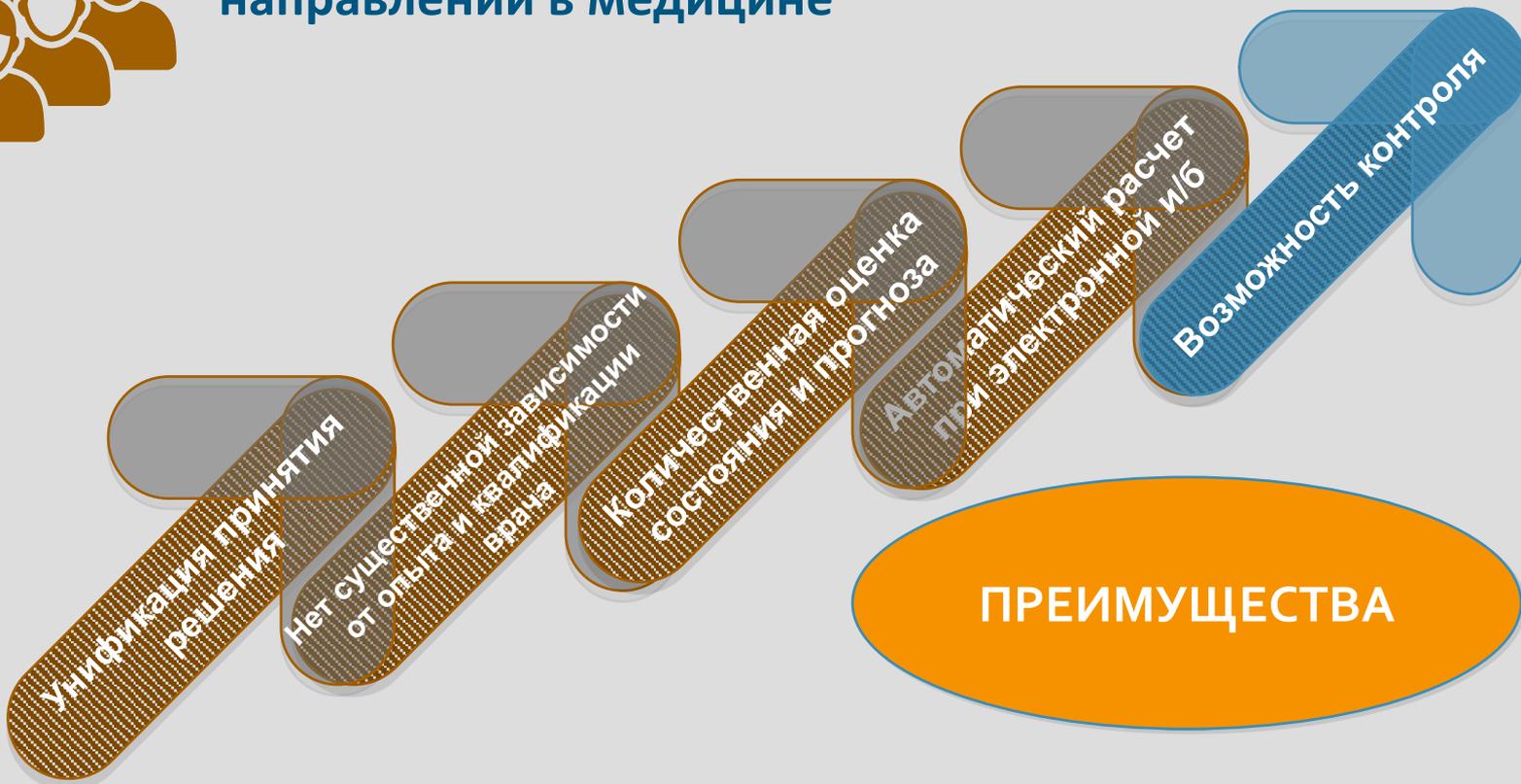
- Возраст
- **NYHA** класс
- ФП
- ОНМК (G+)
- Верхушечная ГЛЖ (G-)
- ДД ЛЖ

- Возраст
- **NYHA** класс
- ФП
- Алкогольная септальная абляция
- КДР ЛЖ
- Макс толщина стенок ЛЖ (МРТ)
- Градиент в ВТЛЖ
- ДД ЛЖ
- ПНГ (G-)

*Заемствовано из Lopes LR, Losi MA, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;9(1):42-53



Прогностические шкалы/ модели стратификации риска – одно из самых быстро прогрессирующих направлений в медицине





НЕДОСТАТКИ

Групповой прогноз

Учет небольшого числа предикторов

Статический характер прогноза

Зависимость от популяции

Отсутствие стандартов

Многочисленность шкал и сложность выбора !

Известные модели стратификации риска ВСС при ГКМП:



Американская модель

На основе традиционных факторов
риска



Европейская модель

На основе расчета индивидуальных
оценок риска – шкала HCM Risk-SCD.
<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>



Модель ASA-SCARRE

После алкогольной септальной абляции



Модель HCM Risk-Kids

Для детей в возрасте 1–16 лет с ГКМП

Новое!



Шкала HCM Risk-Kids

Модель HCM Risk-Kids не подтверждена для пациентов;

- В возрасте < 1 года или > 16 лет;
- С предыдущей историей устойчивой ЖТ или ФЖ;
- С фенокопиями ГКМП

«Калькулятор» риска ВСС при ГКМП у детей по европейской модели представлен на сайте <https://hcmriskkids.org>.

Шкала оценки риска ВСС для пациентов после алкогольной септальной абляции при обструктивной ГКМП (ASA-SCARRE)*:

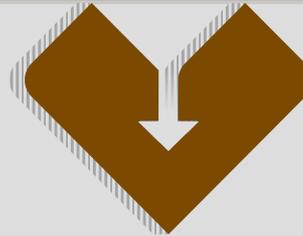
«0» – градиент ВТЛЖ < 30 мм рт.ст. и толщина МЖП < 20 мм

«1» – градиент ВТЛЖ ≥ 30 мм рт.ст. ИЛИ толщина МЖП ≥ 20 мм

«2» – градиент ВТЛЖ ≥ 30 мм рт.ст. и толщина МЖП ≥ 20 мм

*Заимствовано из Veselka J, Liebrechts M, et al. Prediction of Sudden Cardiac Arrest After Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: ASA-SCARRE Risk Score. Am J Cardiol. 2022;184:120-126

- 
1. Частота развития ВСС при ГКМП на сегодняшний день (период 2015-2022 гг.) низкая (0,32%/год), что в 2 раза меньше, чем в предыдущие периоды (до 2000 гг.).
 2. Наибольшему риску ВСС подвержены молодые пациенты с ГКМП.
 3. Усовершенствование стратегий стратификации риска ВСС и применение ИКД для первичной профилактики ВСС определяют заметное снижение частоты ВСС с течением времени*.



*Заимствовано из Abdelfattah OM, Martinez M et al. Temporal and Global Trends of the Incidence of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol. 2022 Nov;8(11):1417-1427.

!!! Актуальность поиска новых инструментов прогнозирования риска неблагоприятных событий при ГКМП

Новые модели стратификации риска развития нарушений ритма сердца при ГКМП:



HCM-AF-Score ¹

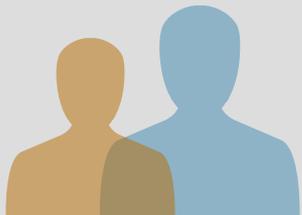
С 2024 года – внесена в Обновленные Рекомендации Американской Ассоциации Кардиологов по ГКМП

¹Заемствовано из Carrick RT, Maron MS, et al. Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Identifying Hypertrophic Cardiomyopathy Patients at Risk for Atrial Fibrillation: The HCM-AF Score. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021 Jun;14(6):e009796.



Модель стратификации риска развития желудочковых тахиаритмий ²

²Заемствовано из Derda AA, Abelmann M, et al. A pilot study for risk stratification of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy with routine echocardiography parameters. Sci Rep. 2024 Feb 15;14(1):3799.



- Период: 2004-2019 гг.
- Возраст 49 ± 16 лет
- 62% мужчины; 38% женщины*



*Заимствовано из Carrick RT, Maron MS, et al. Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Identifying Hypertrophic Cardiomyopathy Patients at Risk for Atrial Fibrillation: The HCM-AF Score. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021 Jun;14(6):e009796.

4 параметра:

1. Размер ЛП
2. Возраст на момент текущего обследования
3. Возраст на момент первоначальной диагностики ГКМП
4. Наличие симптомов ХСН



Расчет по бальной системе

1. +2 балла за каждые 6 мм увеличения размера ЛП
2. +3 балла за каждое 10-летнее увеличение возраста
3. -2 балла за каждое 10-летнее увеличение возраста при первичном диагнозе ГКМП (отражающее увеличение риска для пациентов, диагностированных в более молодом возрасте)
4. +3 балла за наличие симптомов ХСН II, III или IV ФК



Низкий риск

Промежуточный риск

Высокий риск



- ≤ 17 баллов
- Частота развития ФП $< 1,0\%/год$



- 18-21 балл
- Частота развития ФП от $1,0\%/год$ до $2,0\%/год$

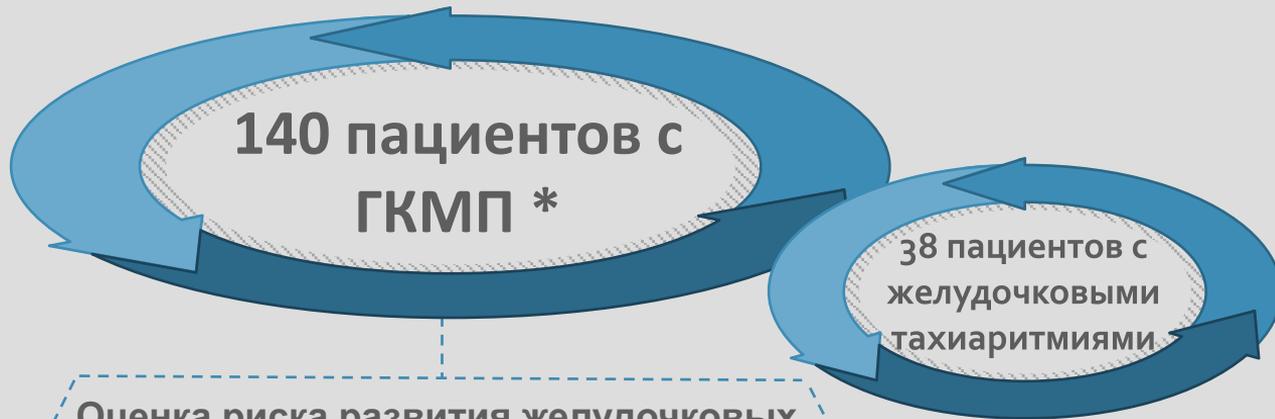


- ≤ 22 баллов
- Частота развития ФП $> 2,0\%/год$

*Заимствовано из Carrick RT, Maron MS, et al. Development and Validation of a Clinical Predictive Model for Identifying Hypertrophic Cardiomyopathy Patients at Risk for Atrial Fibrillation: The HCM-AF Score. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2021 Jun;14(6):e009796.

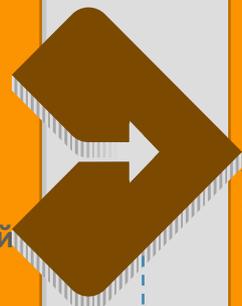


- Период: 2011-2022 гг.
- Средний возраст 57 [45-66] лет
- 59% мужчины; 41% женщины*



Оценка риска развития желудочковых тахикардий (ЖТА)

- 3 параметра:**
1. Наличие ФП
 2. Увеличение толщины МЖП (межжелудочковой перегородки)
 3. Более низкие средние значения пиковой систолической продольной скорости митрального кольца s'



$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$
$$z = 0,231 + 1,702 \cdot AF - 0,535 \cdot s'_{average} [см/сек] + 0,088 \cdot IVSd [мм]$$

P – вероятность возникновения ЖТА
 AF – ФП
 $s'_{average}$ – средние значения пиковой систолической продольной скорости митрального кольца
 $IVSd$ – толщина МЖП

Чувствительность модели – 63%,
Специфичность - 88%.

*Заимствовано из Derda AA, Abelmann M, et al. A pilot study for risk stratification of ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy with routine echocardiography parameters. Sci Rep. 2024 Feb 15;14(1):3799.

Фармакотерапия ГКМП



1 B-NR

Пациентам с ГКМП и ФП рекомендована антикоагулянтная терапия с помощью пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) в качестве первой линии и антагонистов витамина К в качестве второй линии терапии, независимо от оценки CHA₂DS₂-VASc! *

Риск тромбоемболий (инсультов)

CHA ₂ DS ₂ -VASc	0–9 баллов
ХСН	1 балл
Гипертония	1 балл
Возраст >75 лет	2 балла
Диабет	1 балл
Инсульт	2 балла
ССЗ (ПИК, ЗПС, АС)	1 балл
Возраст 64–75	1 балл
Женский пол	1 балл

*Заимствовано из Ommen SR, Ho CY, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311.

Мавакамтен (МУК-461) – обратимый селективный миозиновой АТФ-азы аллостерический ингибитор

EXPLORER-HCM ¹

- Двойное-слепое плацебо контролируемое исследование
- 251 пациент с обструктивной ГКМП и симптомной ХСН II-III ф.кл. (NYHA)
- 30 недель

EXPLORER-LTE ¹

- Продленное (>48 нед.) наблюдение за участниками EXPLORER-HCM

¹Заемствовано из:

1. Olivotto I, Oreziak A, et al; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.
2. Wheeler MT, Olivotto I, et al. Effects of mavacamten on measures of cardiopulmonary exercise testing beyond peak oxygen consumption: a secondary analysis of the explorer-hcm randomized trial. JAMA Cardiol. 2023;8(3):240-247. doi: 10.1001/jamacardio.2022

Эффекты мавакамтена:

1. Улучшение ФК ХСН, по сравнению с плацебо (37% vs 17%)
2. Снижение градиента обструкции ВТЛЖ
3. Улучшение пикового поглощения кислорода при КПТ

Мавакамтен (МУК-461) * – обратимый селективный аллостерический ингибитор миозиновой АТФ-азы

VALOR-HCM ¹

- 112 пациентов с пиковым градиентом ВТЛЖ >50 мм рт. ст. и ХСН ФК III-IV по NYHA, подходящие для лечения с помощью методов септальной редукции (МСР)
- Группы мавакамтена (5-15 мг) и плацебо
- Спустя 16 недель применения:
- 1. Кандидаты для лечения с помощью МСР – 76,8% больных, получавших плацебо vs 17,9% – группа мавакамтена

¹Заемствовано из Desai MY, Owens A, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. J Am Coll Cardiol. 2022;80(2):95-108.

MAVERICK- HCM ²

- 59 пациентов с необструктивной ГКМП
- 2 группы мавакамтена (разные дозировки) и группа плацебо
- Спустя 16 недель применения:
- Снижение уровня **NT-proBNP** в группах мавакамтена

²Заемствовано из Ho CY, Mealiffe ME, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2649-2660.

Продолжаются исследования: PIONEER-OLE, MAVALTE, REDWOOD-HCM и HORIZON-HCM *

*Заемствовано из Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):6-13.

Афикамтен (СК-274)* – селективный ингибитор кардиального миозина нового поколения

REDWOOD-HCM (вторая фаза) ¹

За 10 недель применения:

- Устранение градиента обструкции ВТЛЖ в состоянии покоя, по сравнению с плацебо (93% vs 8%)
- Улучшение ФК ХСН
- Снижение уровней NT-proBNP

¹Заемствовано из Maron MS, Masri A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2023;81(1):34- 45.

По сравнению с мавакамтенем:

- Имеет более короткий период полувыведения
- Достигает устойчивого состояния в течение 2х недель
- Не оказывает существенного влияния на цитохром P450 (уменьшение межлекарственного взаимодействия)

SEQUOIA-HCM (третья фаза) ²

Safety, Efficacy, and Quantitative Understanding of Obstruction Impact of Aficamten in HCM

- Исследование с 2022 года
- 282 пациента с симптомной обструктивной ГКМП
- Оценка эффективности в течение 24 недель
- Первичная конечная точка – изменение пикового потребления кислорода по данным КПТ от исходного уровня

²Заемствовано из Coats CJ, Maron MS, et al. ; SEQUOIA-HCM Investigators. Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM Baseline Characteristics and Study Design. JACC Heart Fail. 2024 Jan;12(1):199-215.

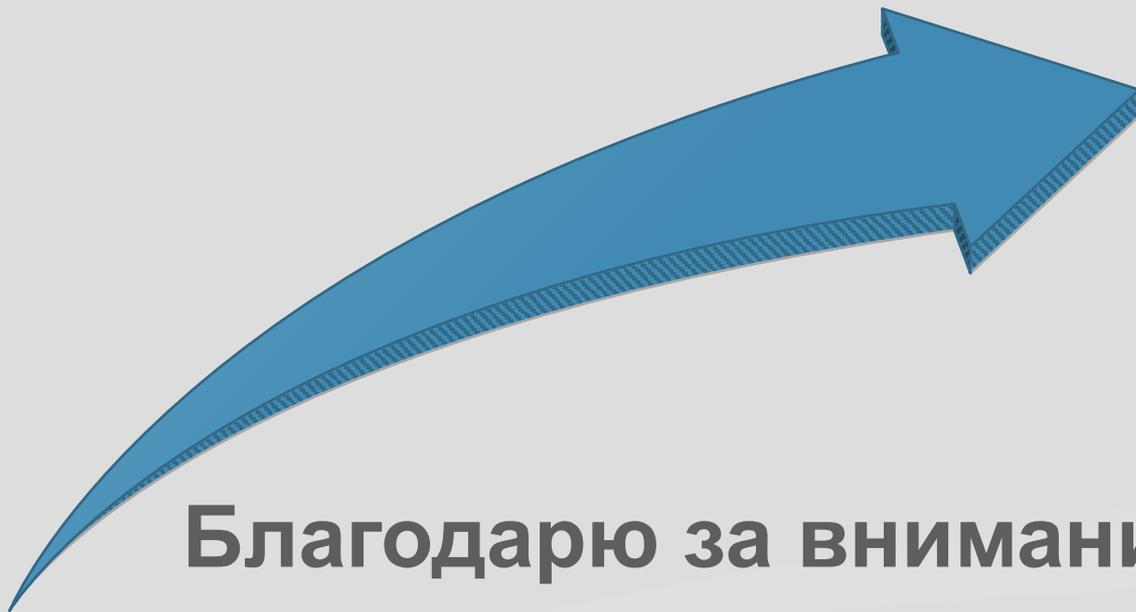
*Заемствовано из Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):6-13.

2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*

Что
нового?

- 
1. Пациентам с обструктивной ГКМП, у которых сохраняются симптомы, связанные с обструкцией ВТЛЖ, несмотря на прием бета-блокаторов или негидропиридиновых блокаторов Са каналов, рекомендуется добавление ингибитора миозина (только для взрослых пациентов) или дизопирамида или проведение септальной редукции.
 2. Беременным женщинам применение мавакамтена противопоказано из-за потенциального тератогенного эффекта.
 3. Для молодых пациентов в возрасте до 45 лет с необструктивной ГКМП, обусловленной патогенным или вероятно патогенным генетическим вариантом белков саркомера и «мягким» фенотипом, валсартан может быть полезен для замедления неблагоприятного ремоделирования сердца.

* Заимствовано из Ommen SR, Ho CY, et al. Circulation. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311.



Благодарю за внимание!