

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Транстиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност (див тип; wild type)

Определение на заболяването

Дивият тип транстиретинова амилоидоза (ТТРА) е рядко системно заболяване с преимуществено ангажиране на сърцето, което се проявява клинично със сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения. Чести екстракардиални прояви са синдром на карпалния канал и стеноза на спиналния канал. Хистологично се установява отлагане на амилоидни фибрили от див тип транстиретин.

Амилоидозите са заболявания, при които разтворими пептиди или белтъци под влияние на различни фактори се превръщат във високо организирани неразтворими фибрилерни агрегати. Те се отлагат в извънклетъчното пространство на различни тъкани и органи и нарушават тяхната структура и функция. Това може да доведе до патологични състояния като различни невродегенеративни заболявания и системни амилоидози. Различните видове амилоид съдържат един основен фибрилерен белтък, който определя неговия вид, както и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилерни белтъци са описани при амилоидозите при хора, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв белтък, който формира амилоидни фибрили, е транстиретин (ТТР). ТТР действа като транспортен белтък за тироксин в плазмата. ТТР също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици, всяка от по 127 аминокиселини. ТТР е наричан преалбумин, защото мигрира в посока на анода спрямо албумина на серумна електрофореза, но това име не е точно, тъй като ТТР не е прекурсор на албумина. Мономерът на ТТР съдържа осем антипаралелни бета нагънати листови домени. ТТР може да бъде открит в плазмата и в гръбначномозъчната течност и се синтезира главно в черния дроб и хориоидния плексус на мозъка и в по-малка степен в ретината. Генът му се намира върху дългото рамо на хромозома 18 и съдържа 4 екзона и 3 интрона. При физиологични условия ТТР е слабо амилоидогенен. Основният фактор за образуване на ТТР амилоид са мутации в ТТР ген, което води до развитие на наследствена АТТР. Фактори свързани с възрастта и стареенето също могат да доведат до нарушаване на стабилността на нормалният (див тип) ТТР протеин и неговата дисоциация. Независимо дали в резултат на генетична мутация или в резултат на стареенето разпадането на тетрамера води до образуване на значителни количества мономери, които се организират в олигомери и протофибрили и се натрупват в екстрацелуларното пространство под формата на неразтворими амилоидни фибрили. Транстиретиновата амилоидоза е мултисистемно заболяване, като при наследствената ТТРА се засяга най-вече периферната нервна система и сърцето а при дивият тип се засяга преимуществено сърцето. В някои случаи отлагането на амилоид може да бъде безсимптомно и да няма съществено клинично значение. Други пациенти с див тип ТТРА развиват симптоматична и дори фатална сърдечна ТТРА.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
МКБ-10 код: E85.82
Код на заболяването по Orpha code
ОРФА:330001 – ATTR-свързана амилоидоза див тип
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Не съществуват публикувани епидемиологични данни за заболяването в България.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Дивият тип АТТР се характеризира с предилекционно сърдечно засягане и ангажира възрастни пациенти, предимно мъже над 60 годишна възраст, като в последните години се установява и при жени, но с около 10 години по-късна изява. Транстиретинови амилоидни депозити са установени при аутопсия в сърцата на около 25% от възрастните пациенти над 80 години. В хистологични препарати взети при аутопсия на починали пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена ФИ се установяват по-често амилоидни депозити в сравнение с такива в същата възрастова група без прояви на СН. Когато е налице натрупване на значително количество див тип транстиретинови амилоидни фибрили, които водят до клинична изява, се приема наличие на „див тип“ или сенилна транстиретинова амилоидоза. Проучване показва, че при около 12-14% от възрастното население, при което има прояви на сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкаване има данни за отлагане на див тип транстиретин. До скоро всички публикации сочеха подчертано засягане на мъжкия пол при дивия тип АТТР в 89-98% без за това да има ясно обяснение. В проучване на Рапечи около 20% от диагностицираните пациенти с див тип АТТР са от женски пол. При поставяне на диагнозата те са значително по-възрастни от мъжете и с по-лека клинична изява. Смята се, че този тип сърдечна амилоидоза остава до голяма степен неразпознат, тъй като морфологичната картина на сърдечното засягане се припокрива с други чести заболявания при възрастни пациенти като артериална хипертония, аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия. В последно време се обръща внимание на едновременното наличие на симптоматична тежка дегенеративна аортна стеноза, много често със запазена фракция на изтласкаване и нисък градиент и сърдечна амилоидоза. При такива пациенти, при които е предприета оперативна или транскатетърна интервенция са наблюдавани по-чести летални усложнения. В една серия от пациенти починали след транскатетърна подмяна на аортна клапа, хистологичните резултати показват различна по степен амилоидна инфилтрация в миокарда при около една трета от изследваните сърца.

Честотата на разпространение на дивия тип АТТР-СМ е 2,8 случая на 10 000 за територията на ЕС.

Според анализ на базата на текущо, международно, лонгитудинално, обсервационно проучване (ТНАОС), създадено за изследване на разликите в представянето, диагностиката и естествената история при пациенти с АТТР амилоидоза, съществуват различия между отделните западноевропейски страни. Така например, в базата данни ТНАОС не са налични случаи с див тип транстиретинова амилоидоза в някои страни като Португалия, Белгия и Кипър, докато този тип е най-честата форма на АТТР амилоидоза в Германия и Италия (респ. 41.6% и 34.2% от всички субекти).

Отчитайки реално възможността за скрининг и диагностика, считаме, че в България средно годишно ще са подходящи за лечение между 20 до 50 пациента. В първите 2 г. очакваме диагностициране между 5 до 10 пациента на година.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

<https://arci.org/about-amyloidosis/wild-type-amyloidosis/>

<https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/blood-heart-circulation/amyloidosis/types/wild-type-senile-attr-amyloidosis.html>

Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS)- Thibaud Damy, Arnt V. Kristen, Ole B. Suhr, Mathew S. Maurer, Violaine Plante' -Bordeneuve, Ching-Ray Yu, Moh-Lim Ong, Teresa Coelho and Claudio Rapezzi on behalf of the THAOS Investigators

Orphan Medicinal Product Maintenance Report for EU/3/06/401, January 2019 (EMA 2019);

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=330001

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето, "рядко заболяване" е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз.

По данни на Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=330001) честотата на заболяването е 1-5 / 10 000.

Някои източници прецизират честотата на разпространение на дивият тип ATTR-СМ на 2,8 случая на 10 000 за територията на ЕС.

Към момента не съществуват публикувани епидемиологични данни за заболяването в България.

Критерии за диагностициране на заболяването

Клинична картина

Диагнозата див тип транстиретинова амилоидна кардиомиопатия се поставя на базата на: клинични данни, ЕКГ, образни методи, ендомиокардна биопсия, молекулярно-генетичен анализ за изключване на наследствена форма. Задължително е да се изключи лековерижна амилоидоза, другият най-чест вида амилоидна кардиомиопатия, която изискват различно поведение и лечение и има различна прогноза.

Клиничната картина се доминира от развитието на инфилтративна кардиомиопатия, проявяваща се със сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения. Симптомите са неспецифични като често началните оплаквания са от перикардиална тежест и палпитации. В много случаи, пациенти с предшестваща артериална хипертония или нормотония се оплакват от ниско артериално налягане. При някои от пациентите сърдечното увреждане е погрешно интерпретирано като хипертонично сърце, понякога при липса на анамнестични данни за артериална хипертония, а при пациенти с по-изразена левокамерна хипертрофия се поставя диагнозата хипертрофична кардиомиопатия. Проявите на сърдечна недостатъчност се предшества от различно дълъг безсимптомнен период, през който настъпва прогресивно инфилтриране на миокарда с амилоид. Освен в миокарда на лявата и дясната камера, натрупване на амилоид се наблюдава и в предсърдията, сърдечните клапи и периваскуларно в малките съдове, ангажирана е и проводната система. Често срещани са ритъмно-проводните нарушения – предсърдно мъждене, атриовентрикуларен и синоатриален блок. В някои случаи е необходимо имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Предсърдното мъждене повишава риска от емболичен мозъчен инсулт. Най-честата причина за смърт при пациентите са прогресираща сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт, най-често поради електромеханична дисоциация и асистолия

Диагностични методи, при които възниква съмнение за сърдечна амилоидоза

- **ЕКГ** промените най-често са патологичен Q зъбец (псевдоинфарктен образ), ЛПХБ, нисък волтаж в периферните отвеждания и А-V блок I-ва степен. Други регистрирани промени са ляв и десен бедрен блок, предсърдно мъждене, ритъм от постоянен електрокардиостимулатор. Смятаният за патогномоничен нисък волтаж на ЕКГ при наличие на ЛК хипертрофия се среща само в около 25-40% от пациентите с АТТР, по-често при лековерижната форма в 45-60%. Наличието на ритъмно-проводни нарушения е по-често при възрастни пациенти със сенилна амилоидоза. Предсърдно мъждене се среща в около 30% от пациентите със сенилна амилоидоза, при наследствена АТТР (<10%) и при лековерижна (<20%).
- **Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ)** е основен метод на изследване при пациентите с амилоидна кардиомиопатия (КМП). Диастолната дисфункция е отличителен белег на сърдечната амилоидоза. Рестриктивният тип ЛК пълнене, смятан за патогномоничен за амилоидната КМП се среща в напреднал стадий на амилоидна инфилтрация и се предшества от лека и умерена диастолна дисфункция. Друга парадигма за наличие на концентрична ЛК хипертрофия при амилоидната КМП се опровергава от данни за асиметрична ЛК хипертрофия при около 20% от пациентите със сърдечна амилоидоза. Опровергава се и схващането за преобладаваща запазена фракция на изтласкване (ФИ), тъй като в едно изследване при пациенти с див тип АТТР се установява ФИ<50% при около половината от пациентите, а в друго при 37% .

Тъканният Доплер и speckle tracking ехокардиографията (STE) дават възможност за установяване на ранно засягане на лонгитудиналната систолна функция при запазена ФИ. Наличието на относително запазен лонгитудинален стрейн във върховите сегменти и значително намален лонгитудинален стрейн в базалните и средните сегменти спомага за разграничаването на сърдечна амилоидоза от други КМП с ЛК хипертрофия.

Ехокардиографски промени включват:

- Увеличена дебелина над 12 mm на ЛК и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда
- Нормални или намалени размери на ЛК
- Различна по тежест диастолна дисфункция - от нарушена релаксация през псевдо нормален образ, до рестриктивен тип ЛК пълнене
- Запазена (>50%) или в напредналите стадии намалена ФИ
- Ранно нарушаване на лонгитудинална систолна функция
- Базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн с относително запазена деформация на сърдечния връх при STE.
- Дилатация на ляво предсърдие
- Дилатация на дясно предсърдие и долна куха вена
- Задебеляване на клапните платна, обикновено с лека до умерена по степен регургитация
- Задебеляване на междупредсърдния септум
- Малък перикарден излив (при около 50% от пациентите)

• **Магнитно-резонансна томография (МРТ)**

Магнитно-резонансната томография (МРТ) е образен метод, чрез който се получава информация за структурата и функцията на сърцето, и тъканните характеристики на миокарда. При изследване на пациенти с положителна за амилоид ендомиокардна биопсия се установява 80% сензитивност и 94% специфичност с положителна предсказваща стойност от 92% и негативна предсказваща стойност от 85% с този метод. МРТ, както и ЕхоКГ не могат да бъдат използвани за поставяне на точна диагноза и разграничаване на различните видове амилоидоза. Информация за тъканната характеристика на миокарда се получава със следните методи:

- Контрастно усилване с гадолиний: гадолинийът има интерстициално разпределение и се задържа по-дълго в сегменти с натрупване на амилоид, което води до късно контрастно усилване. То може да бъде дифузно или петнисто, по-често субендокардно, но е възможно да бъде интра или трансмурално. Трансмуралното усилване е свързано с най-лоша прогноза.
- T1 mapping е количествен метод за измерване на миокардни сигнали. При нативен T1 mapping (без контраст) се установява значително удълженото T1 време на релаксация за разлика от други кардиомиопатии с подобен фенотип, като например хипертрофична КМП и болест на Фабри. Този метод може да бъде използван при пациенти с тежко бъбречно увреждане, при които използването на контраст е противопоказано. T1 времето може да бъде удължено преди изява на ЛК хипертрофия и това може да бъде използвано за по-ранно диагностициране на заболяването.
- МРТ позволява изчисление на екстрацелуларния обем, който е увеличен при амилоидоза. Това дава възможност за ранна диагноза, проследяване на натрупването на амилоид и мониториране ефекта от провеждано лечение.

• **Сърдечни биомаркери**

BNP, NT-proBNP и тропонин са сърдечни биомаркери, които се позитивират съответно при сърдечна недостатъчност и миокардна некроза. Механизмът на повишаване на BNP и NT-proBNP е повишеното налягане на ЛК пълнене, докато повишеният тропонин е резултат на клетъчна смърт. Тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засягане, имат прогностично значение и могат да се използват за стадиране на заболяването (Panagiota Kyriakou 2018, González-López E. 2017, Krinsten 2014)

Дефинитивна диагноза се постига със следните изследвания:

- **Нуклеарна медицина**

Установено е, че ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD), ^{99m}Tc -pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) и ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP) изотопи, които се използват при костна сцинтиграфия, се натрупват в миокарда на пациенти с транстиретинова сърдечна амилоидоза, както наследствена, така и „див тип“. Въведена е скала за визуална оценка на отлагането на изотопа в миокарда (0 - липсва натрупване в миокарда, нормално натрупване в костите; 1 – леко натрупване в миокарда и нормално натрупване в костите; 2 – умерено натрупване в миокарда и отслабено натрупване в костите; 3 – силно натрупване в миокарда с минимално или липсващо натрупване в костите. Установяването на натрупване на изотопа в миокарда от 2-3 степен има много висока степен на чувствителност и специфичност, доближаваща се до 100% за транстиретинова амилоидна кардиомиопатия. При носители на заболяването е установено натрупване на изотопа в миокарда преди изява на ехокардиографските промени. За разграничаването на наследствената от див тип транстиретинова амилоидоза е задължителен генетичен анализ. Негативен резултат изключва транстиретинова кардиомиопатия и насочва към друга вид КМП или друг вид сърдечна амилоидоза. При малък процент от пациентите с лековерижна амилоидоза също се наблюдава натрупване на изотоп, но в значително по-малка степен – Perugini стадий 1-2, което прави задължително изключването на това бързо прогресиращо, с изключително неблагоприятна прогноза и различно лечение заболяване. Тези данни правят този метод все по-широко използван, тъй като позволява диагностициране на транстиретинова амилоидна кардиомиопатия без ендомиокардна биопсия, както и ранна диагностика при носители на мутантния ген

- **Инвазивна оценка и ендомиокардна биопсия**

Клиничният фенотип на сърдечното засягане при амилоидоза най-често е сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Инвазивната оценка е показана при пациенти със суспекция за амилоидоза на сърцето при суспекция за ИБС или при индикации за биопсия на миокарда. Рутинно трябва да се оценява хемодинамиката – налягания, минутен обем и коронарография за оценка на коронарни артерии. Ендомиокардната биопсия следва да се провежда при нужда (според представения алгоритъм) от инвазивен кардиолог с опит от минимум 5 успешни биопсии. Може да се вземе материал както от дясното сърце – от междукамерния септум, така и от лявото сърце – свободна стена на лява камера.

- **Хистологично изследване**

Златен стандарт за диагностицирането на амилоидозите е хистологично изследване положително за амилоид. Най-висока диагностична стойност има биопсия на засегнат орган. При ангажиране на сърцето, ограничаващ фактор е инвазивният характер на ендомиокардната биопсия. По-често се провежда биопсия на по-лесно достъпни тъкани като подкожна мастна тъкан, слюнчени жлези, ректална лигавица, които обаче са с по-ниска сензитивност. Тънкоиглената биопсия е проста и бърза техника, при която има приблизително 75% сензитивност и 92% специфичност при диагностициране на амилоидоза. В случаите на див тип АТТР само ендомиокардната биопсия има диагностична стойност, тъй като амилоидът се отлага единствено в миокарда и по изключение в карпалния тунел и спиналния канал. При наличие на повишено или променено съотношение на свободни леки вериги κ и λ трябва да се има предвид, че около 5% от пациентите над 65 г имат моноклонална гамапатия с неясно значение (MGUS) и в тези случаи липсата на хистологична диагноза, може да доведе до необосновано химиотерапевтично лечение. Ако екстракардиалната биопсия е негативна, това не отхвърля наличието на сърдечна амилоидоза и ако е налице клинично съмнение, ендомиокардната биопсия е препоръчителна. Патологоанатомичната диагноза на амилоидозата се поставя чрез оцветяване на хистологичния препарат с Конго червено. Амилоидните отлагания се визуализират в ябълково зелено на поляризирана светлина. Типизирането на амилоида се осъществява посредством имунохистохимично изследване, при което се използва панел от антитела срещу известните амилоидогенни белтъци [57]. В последно време като най-надежден метод се смята мас спектрометрията (mass spectrometry), но този метод все още не е широко разпространен.

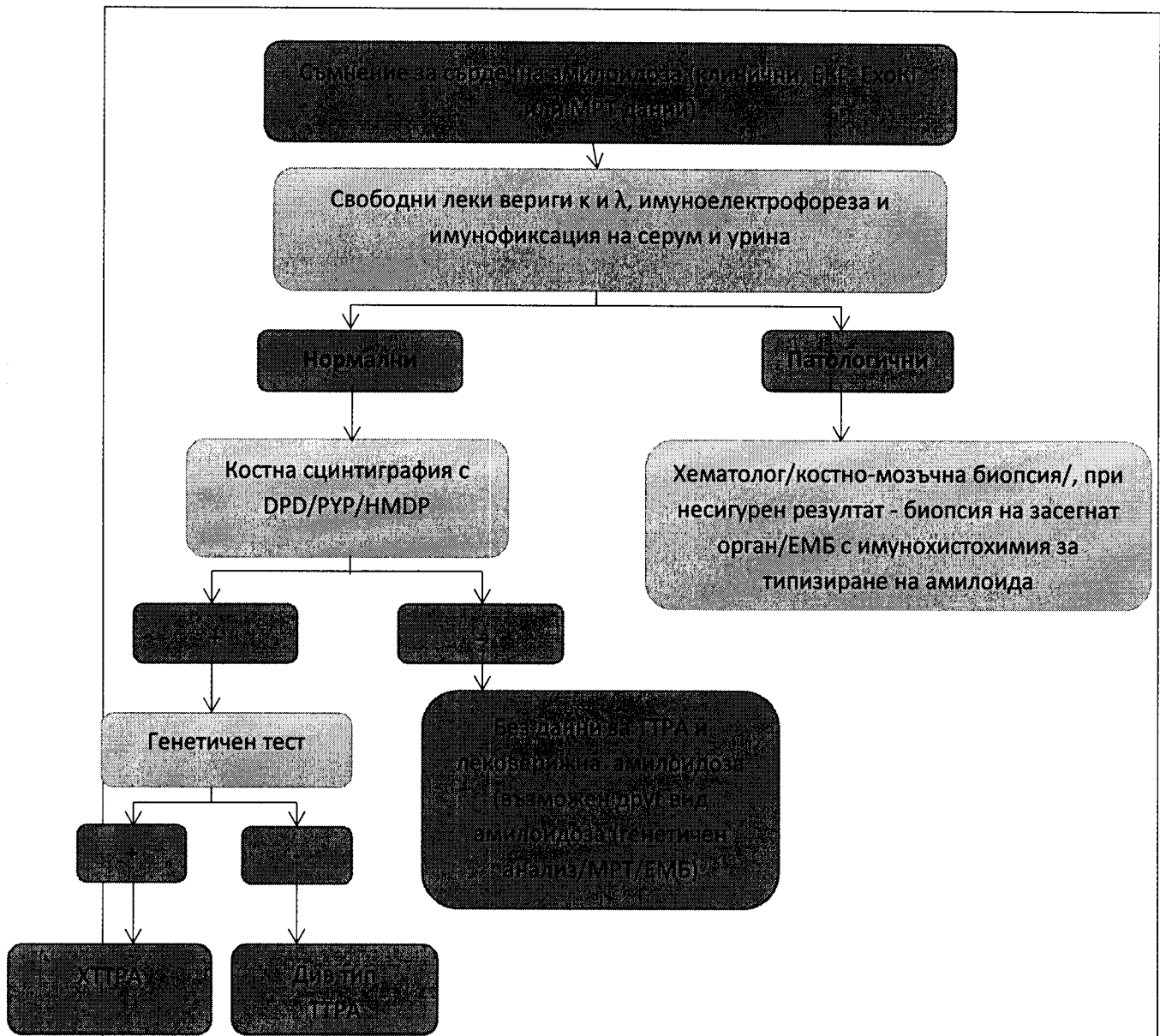
С имунохистохимично изследване и мас спектрометрия може да се установи наличие на транстиретин, без да може да се отдиференцира мутантен от див тип. Поради тази причина изследването на ДНК е задължително.

Молекулярно-генетичен анализ

Чрез генетичен анализ се установява наличието и вида на патогенна мутация в транстиретиновия ген. В случай на установяване на транстиретинова амилоидоза чрез хистологичен анализ или костна сцинтиграфия е задължително провеждане на генетично изследване за разграничаване на наследствена от див тип АТТР. При наличие на фамилна анамнеза и вече доказана в семейството мутация се провежда насочен анализ за изследване на конкретната мутация. При липса на фамилност и при пациенти, които не са от ендемични райони е необходимо изследване на целия ген за установяване на патогенна мутация. Липсата на патогенна мутация изключва наследствена АТТР.

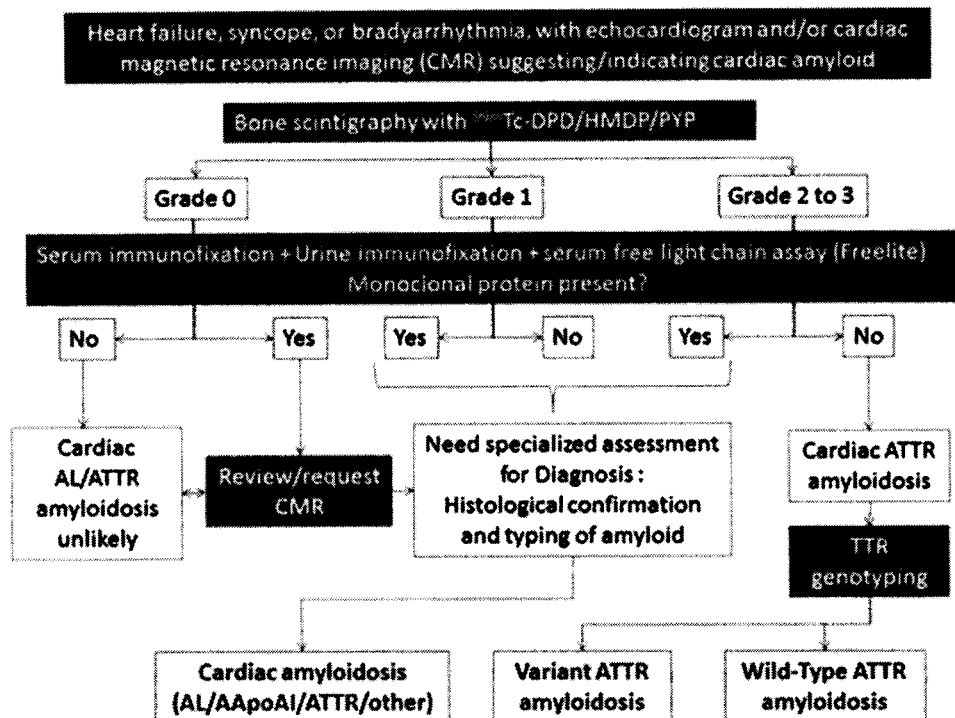
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Алгоритми за диагностициране на заболяването



Диагностичен алгоритъм при пациенти, suspectни за сърдечна амилоидоза – публикуван през 2018 год. в експертен консенсусен документ относно мултимодалната образна диагностика при рестриктивни кардиомиопатии на европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика в сътрудничество с работната група по миокардни и перикардни заболявания към Европейското дружество по кардиология и приет от индийската академия по ехокардиография

Diagnostic algorithm for patients with suspected amyloid cardiomyopathy.



Диагностичен алгоритъм при пациенти, суспектни за амилоидна кардиомиопатия. AApoA1, apolipoprotein A-1; DPD, 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HDMP, hydroxymethylene diphosphonate; PYP, pyrophosphate

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Milanov, Ivan & Tournev, Ivailo. Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретинова амилоидоза. 2019, Vol 20. Suppl. 8

Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Saforio AL, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: An European association of cardiovascular imaging expert consensus document in collaboration with the "Working group on myocardial and pericardial diseases" of the european society of cardiology endorsed by the Indian Academy of Echocardiography. J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging 2018;2:19-44.

Julian D. Gillmore, Mathew S. Maurer, Rodney H. Falk, Giampaolo Merlini, Thibaud Damy, Angela Dispenzieri, Ashutosh D. Wechalekar, John L. Berk, Candida C. Quarta, Martha Grogan, Helen J. Lachmann, Sabahat Bokhari, Adam Castano, Sharmila Dorbala, Geoff B. Johnson, Andor W.J.M. Glaudemans, Tamer Rezk, Marianna Fontana, Giovanni Palladini, Paolo Milani. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis Circulation, 133(24), 2404-2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>

Алгоритми за лечение на заболяването

На този етап лечението на транстиретиновата амилоидна кардиомиопатия е симптоматично. Диуретиците са основни медикаменти при лечение на сърдечна недостатъчност, но те трябва да се използват внимателно при пациентите със сърдечна амилоидоза, поради често съпътстващата тежка хипотония в резултат на ниския сърдечен дебит в комбинация с дисфункция на автономната нервна система и хиповолемия. Най-ефективна е комбинацията от бримков диуретик с алдостеронов антагонист. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) не се понасят добре от пациентите поради склонността им към хипотония. Бета-блокери също не са показани при пациенти със сърдечна амилоидоза, тъй като забавянето на сърдечната честота води до намаляване на минутния обем. При пациентите с рестриктивна кардиомиопатия, тахикардията е компенсаторен механизъм на намаления сърдечен дебит в резултат на затрудненото пълнене на лявата камера. Изключение прави високочестотното предсърдно мъждене, при което бета-блокери могат да се използват внимателно за контрол на сърдечната честота. Дори при наличие на систолна дисфункция, няма данни че бета-блокери, АСЕ инхибиторите и АРБ подобряват прогнозата при сърдечна амилоидоза; обратно могат да доведат до хиподебитно състояние. Калциевите антагонисти са противопоказани, тъй като се свързват с амилоидните фибрили и може да настъпи екстремна хипотония. Дигоксин обикновено се избягва при сърдечна амилоидоза поради повишен риск от интоксикация, но в някои случаи на недобре контролирано предсърдно мъждене, може да се използва внимателно. Амiodарон е средство на избор за поддържане на синусов ритъм при пристъпно предсърдно мъждене, като не трябва да се забравят страничните му ефекти върху белия дроб, щитовидната жлеза и др. При данни за предсърдно мъждене, пациентите са показани за антикоагулантно лечение с цел профилактика на емболичен мозъчен инсулт. Засягането на проводната система често налага имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. На този етап повечето автори смятат, че имплантирането на кардиовертер-дефибрилатор ICD не подобрява преживяемостта и не предотвратява внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация. Ортостатичната хипотония, свързана със засягане на автономната нервна система, е трудна за овладяване. От полза може да бъде приложение на midodrine, както и външна компресия. Fludrocortisone също може да бъде използван, но само при липса на сърдечна недостатъчност, тъй като води до задръжка на течности. Резултатите от проучването ATTR-ACT (фаза 3, международно, мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване) при 441 пациенти със сърдечна недостатъчност в резултат на херeditарна или див тип транстиретинова кардиомиопатия, лечението с tafamidis намалява общата смъртност и честота на сърдечно-съдови хоспитализации в сравнение с плацебо, както и снижаването на функционалния капацитет и качество на живот. Maurer и сътр. съобщават резултатите от клиничното изпитване фаза 3 при транстиретинова амилоидна кардиомиопатия, в което тафамидис се сравнява с плацебо при лечение на пациенти с транстиретинова амилоидна кардиомиопатия. Тафамидис, перорално приемана малка молекула, се свързва с транстиретина и стабилизира нативната му структура, като по този начин предотвратява дисоциацията му в мономери, скоростоопределящия етап в образуване на транстиретинов амилоид. Понастоящем в ЕС тафамидис е одобрен за лечение на транстиретинова амилоидна полиневропатия в стадий 1 на перифернонервното увреждане. В ATTR-ACT са включени пациенти с наследствен и див тип транстиретинова амилоидоза, които са имали предимно сърдечни прояви.

В сравнение с плацебо, тафамидис намалява общата смъртност и сърдечно-съдовите хоспитализации, когато се анализират комбинирано, йерархично ($P < 0,001$ за първичната крайна точка). Вторичните крайни точки включват отделни анализи на всеки компонент на основната крайна точка: общата смъртност е по-ниска (29,5% срещу 42,9%), а сърдечно-съдовите хоспитализации са по-редки (0,48 на година срещу 0,70 на година) при участници, които са получавали тафамидис, спрямо получавалите плацебо. Тафамидис също намалява спада на функционалния капацитет и на качеството на живот.

Към момента основното прилагано лечение е симптоматично. Лечение с тафамидис (61 мг/дн. перорално) е възможно по реда на наредба 10 за нерегистрирани лекарствени продукти, т.к. към настоящия момент продуктът е регистриран само в САЩ и Япония, а по информация от фирмата-производител разрешението за употреба на тафамидис за тази индикация се очаква да бъде издадено от ЕМА в началото на 2020 год.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Mathew S. Maurer, MD Perry Elliott, MBBS, MD Raymond Comenzo, MD Marc Semigran, MD Claudio Rapezzi, MD Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis Circulation. 2017;135:1357–1377. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy N Engl J Med 2018;379:1007-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689

C. Cristina Quarta, M.D., and Scott D. Solomon, M.D. Stabilizing Transthyretin to Treat ATTR Cardiomyopathy

Milanov, Ivan & Tournev, Ivailo. Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретинова амилоидоза. 2019, Vol 20. Suppl. 8

Алгоритми за проследяване на заболяването

Според съвременните препоръки пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат редовно проследявани и наблюдавани, за да се гарантира безопасността и оптималното дозиране на лекарствата и да се установят развитието на усложнения или прогресия на заболяването, която може да изисква промяна в лечението (напр. поява на предсърдно мъждене или развитие на анемия).

Проследяване на пациентите на 6 месеца или по-често при показания

- ЕКГ
- ЕхоКГ
- Холтер ЕКГ
- Сърдечни биомаркери
- ПКК, Креатинин, GFR

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Hector Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), Jose' Ramo'n Gonza'lez-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Milanov, Ivan & Tournev, Ivailo. Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретинова амилоидоза. 2019, Vol 20. Suppl. 8

Adams D et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol., 2016; 29 (Suppl 1): S14–S26.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

- Назначаване на индивидуална рехабилитационна програма
- Специфични тестове за оценка на двигателната активност
- Пасивни и пасивно-активни упражнения при неподвижни и ходещи пациенти.
- Активни упражнения за по-леко увредената мускулатура.
- Активни упражнения с използване и на уреди
- Лечебен масаж
- Спорт и елементи от спорта

Дозировка и методични указания

- Ежедневни занимания в клинична и домашна обстановка, строго дозирани според функционалните възможности на пациента.
- Темп – упражненията се изпълняват със средно до умерено темпо.
- Брой повторения – 3-5-8 -10 -12бр.
- Натоварване – субмаксимално, без умора.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Milanov, Ivan & Tournev, Ivailo. Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретинова амилоидоза. 2019, Vol 20. Suppl. 8

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

При клинично suspectните за сърдечна амилоидоза пациенти (обективно състояние, ЕКГ, ЕхоКГ) следва да бъдат извършени допълнителните диагностични дейности, според съществуващите съвременни препоръки, с оглед отдиференциране на различните типове заболявания, изискващи различни терапевтични подходи.

Финансирането на гореописаните дейности следва да бъде чрез съществуващите МДД, клинични пътеки и процедури, заплащани от НЗОК по договорите със съответното здравно заведение.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)