

© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Г.А. Игнатенко, Г.Г. Тарадин, Л.В. Кононенко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия

Представленный обзор посвящён современным подходам лекарственной терапии гипертрофической кардиомиопатии. Затронуты общие вопросы лечения, включая модификацию образа жизни, поддержание адекватной гидратации и избегание ситуаций, способствующих усилению обструкции. Описана роль традиционно используемых β -адреноблокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в лечении заболевания. Приведены данные по применению дизопирамида, лечение которым позволяет уменьшить градиент обструкции, выраженность клинических проявлений заболевания и улучшить диастолическую функцию. Особое внимание уделено новому классу препаратов — ингибиторам кардиального миозина, а именно мавакамтену и афикамтену. Сообщаются результаты рандомизированных клинических исследований, посвящённых оценке эффективности этих препаратов. Представлен современный взгляд на место в терапии гипертрофической кардиомиопатии пергекселина, триметазидина, ранолазина, элеклазина, блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также комбинации сакубитрила и валсартана.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, терапия, фармакотерапия, лечение, мавакамтен, афикамтен.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(4):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13.

Контактное лицо: Геннадий Геннадьевич Тарадин, taradin@inbox.ru.

PHARMACOTHERAPY FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

G.A. Ignatenko, G.G. Taradin, L.V. Kononenko

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

The presented review concerns modern approaches to drug therapy for hypertrophic cardiomyopathy. General issues of the treatment are touched upon, including lifestyle modification, maintaining adequate hydration and avoiding situations that increase obstruction. The role of traditionally used β -blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of the disease is described. Data on the use of disopyramide are presented, the treatment of which allows reducing the obstruction gradient, ameliorating clinical manifestations and improving diastolic function. Special attention is paid to a new class of drugs — cardiac myosin inhibitors: mavacamten and aficamten. The results of randomized clinical trials regarding to evaluating the efficacy of these drugs are reported. The review presents a modern view of the place of perhexiline, trimetazidine, ranolazine, eleclazine, angiotensin II receptor blockers, combination of sacubitril and valsartan in the therapy of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, therapy, pharmacotherapy, treatment, mavacamten, aficamten.

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kononenko L.V. Pharmacotherapy for hypertrophic cardiomyopathy. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2023;4(4):6-13. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13.

Corresponding author: Gennady G. Taradin, taradin@inbox.ru.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — относительно распространённое наследственное заболевание сердца с различными клиническими проявлениями, вариантами течения и исходом, включая сердечную недостаточность (СН), тромбоэмболические осложнения, жизне-

опасные нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1–4].

Фенотипические проявления ГКМП обусловлены гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), гиперконтрактильностью миокарда, диастолической дисфункцией, поражением микроциркуляторного русла, нарушениями ритма и проводимости сердца [5].

У пациентов часто отмечаются снижение переносимости физической нагрузки, одышка и боль в грудной клетке, что обусловлено ухудшением диастолической релаксации и податливости ЛЖ, обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), митральной недостаточностью и субэндокардиальной ишемией [6].

В настоящее время в связи с уменьшением случаев ВСС у больных ГКМП СН стала основной причиной инвалидизации и смертности, ответственной до 60% смертей, обусловленных заболеванием [7]. У пациентов с обструкцией ВТЛЖ отмечается увеличение риска смертности или прогрессирования застойной СН в 4 раза больше, чем у больных без обструкции [2, 8].

В последние годы отмечены существенные достижения в разработке методов лечения, непосредственно нацеленных на патофизиологические механизмы ГКМП [9]. Сформулированы рекомендации с учётом терапевтического воздействия на уменьшение обструкции ВТЛЖ, диастолическую дисфункцию и СН при этом заболевании. В настоящем обзоре рассматриваются современные подходы в области фармако-терапии ГКМП.

Общие подходы к лечению

До разработки препаратов, направленных на уменьшение сократимости и выраженности гипертрофии ЛЖ, варианты фармакотерапии были нацелены на контроль симптомов, обусловленных обструкцией ВТЛЖ.

При изучении отдаленных исходов ГКМП показано, что традиционно применяемые препараты, включая β -адреноблокаторы (β -АБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и дигопирамид, не влияют на естественное течение заболевания, вызывая обоснованную обеспокоенность пациентов с высоким пожизненным риском возникновения жизнеопасных аритмий и ВСС. Расширение знаний о генетических механизмах, лежащих в основе ГКМП, позволило разработать новые методы лечения, потенциально модифицирующие заболевание, которые могли бы предотвратить или уменьшить гипертрофию ЛЖ [10].

Терапевтические цели при ГКМП заключаются в уменьшении выраженности симптомов и улучшении качества жизни больных [9]. Основная задача лечебной стратегии обструктивной формы кардиомиопатии связана с замедлением прогрессирования обструкции и уменьшением выраженности градиента в ВТЛЖ или на среднежелудочковом уровне за счёт применения препаратов с отрицательным инотропным эффектом, замедляющих частоту сердечных со-

кращений, при этом, не вызывая вазодилатацию артериол.

Независимо от выраженности симптомов при постановке диагноза ГКМП рекомендуются меры по модификации образа жизни. В частности, следует поддерживать адекватную гидратацию, выполнять аэробные физические нагрузки легкой-умеренной интенсивности, отказаться от чрезмерного употребления алкоголя, кофе, контролировать здоровый вес тела и избегать ситуаций, вызывающих резкие изменения преднагрузки (в частности, быстрые изменения положения тела), способные индуцировать или усугубить обструкцию [10, 11].

β -Адреноблокаторы

β -АБ, не обладающие выраженным вазодилатирующим эффектом (например, метопролол, пропранолол, атенолол), представляют терапию «первой линии» и являются одними из наиболее часто используемых препаратов, способных уменьшить обструкцию и удлинить фазу диастолы за счёт отрицательных инотропного и хронотропного эффектов [12]. β -АБ эффективны при скрытой (или латентной) обструкции, вызываемой физической нагрузкой, а также при обструкции в состоянии покоя [13]. В рандомизированном перекрёстном исследовании, в котором пациенты с обструктивной ГКМП получали либо метопролол, либо плацебо в течение 2 недель, у больных, получавших метопролол, отмечены более низкие значения градиент ВТЛЖ в покое (25 vs 72 мм рт. ст., $p=0,007$), при физической нагрузке (28 vs 62 мм рт. ст., $p<0,001$) и после нагрузки (45 vs 115 мм рт. ст., $p<0,0001$) [12]. Кроме того, лечение метопрололом сопровождалось уменьшением выраженности симптомов и улучшением качества жизни.

Блокаторы кальциевых каналов

В лечении ГКМП применяют недигидропиридиновые БКК (ннп-БКК) верапамил и дилтиазем, уменьшающие выраженность симптомов у пациентов с обструктивной ГКМП. Полагают, что ннп-БКК являются менее эффективными в терапии ГКМП, чем β -АБ [14]. Верапамил и дилтиазем, кроме своих отрицательных инотропного и хронотропного эффектов, обладают вазодилатирующими свойствами, что ограничивает их широкое применение. Использование ннп-БКК в комбинации с β -АБ в качестве терапии при ГКМП не подкреплено доказательствами

ми; кроме того, их сочетание нередко вызывает артериальную гипотензию и брадикардию. Однако нгп-БМК могут рассматриваться при непереносимости или противопоказаниях к β -АБ [2, 9, 10–13]. Имеются сообщения, что у больных с выраженной обструкцией ВТЛЖ (≥ 100 мм рт. ст.) наблюдалось значительное увеличение градиента после введения верапамила вплоть до отёка лёгких [14, 15]. Во избежание этого потенциального осложнения начинать терапию верапамилем у больных ГКМП необходимо под наблюдением врача [15]. Нифедипин и другие дигидропиридиновые производные не рекомендуются при обструктивной ГКМП [3, 14].

Дизопирамид

Дизопирамид (блокатор натриевых каналов с мощным отрицательным инотропным эффектом) используется для лечения ГКМП в течение 40 лет для уменьшения градиента ВТЛЖ и выраженности симптомов в качестве варианта отсрочки применения методов септальной редукции (MSP) [8, 16]. Дизопирамид может улучшать диастолическую функцию ЛЖ у больных ГКМП. Сообщается о долгосрочной эффективности и безопасности дизопирамида у пациентов с обструктивной ГКМП в многоцентровом исследовании [17]. Две трети пациентов, получавших дизопирамид, могли лечиться консервативно с улучшением симптомов и снижением на $\approx 50\%$ градиента в ВТЛЖ в течение более трёх лет. Дизопирамид может применяться в виде монотерапии, а также в комбинации с β -АБ или нгп-БМК при их недостаточной эффективности [3]. В начале лечения может потребоваться госпитализация для мониторинга проаритмических эффектов, вероятности удлинения интервала QT и развития антихолинергических эффектов. Дизопирамид не следует назначать одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, амиодарон, соталол). Кроме того, дизопирамид применяют с осторожностью у больных с фибрилляцией предсердий, что сопряжено с ускорением атриовентрикулярного проведения и увеличением частоты желудочкового ответа [3].

Ингибиторы кардиального миозина

Ингибиторы кардиального миозина представляют новый класс препаратов для лечения ГКМП, направленные на уменьшение гиперконтрактильности ЛЖ. Сократительная способ-

ность сердца опосредуется миозином, моторным белком, содержащим АТФ-азу, которая гидролизует АТФ с образованием актин-миозиновых поперечных мостиков [9, 18]. В результате этого саркомер укорачивается и происходит сокращение мышц. При ГКМП большинство патогенных мутаций приводят к увеличению образования актин-миозиновых поперечных мостиков и к состоянию гипердинамического сокращения. Таким образом, ингибиторы кардиального миозина, ингибируя миозиновую АТФ-азу, уменьшают количество точек «миозин-актин» и понижают состояние гипердинамического сокращения [10, 13, 19, 20]. В настоящее время проходят клиническую оценку два ингибитора миозина: мавакактен и афикактен.

Мавакактен (ММК-461) является обратимым селективным аллостерическим ингибитором миозиновой АТФ-азы, снижающим сократимость миокарда [10, 19].

Первым клиническим исследованием у пациентов с обструктивной ГКМП являлось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EXPLORER-HCM [21], в котором 251 больной был рандомизирован в группы мавакактена или плацебо на протяжении 30 недель. При лечении мавакактом достижение первичной конечной точки (улучшение переносимости физической нагрузки или функционального класса (ФК) по NYHA) было отмечено у 37% пациентов по сравнению с 17% группы плацебо. Кроме того, терапия мавакактом сопровождалась существенным снижением градиента обструкции и улучшением самочувствия больных. Вторичный анализ результатов EXPLORER-HCM продемонстрировал улучшение пикового поглощения кислорода у пациентов с симптомной обструктивной ГКМП [22].

В клиническом исследовании VALOR-HCM, в котором изучены 112 пациентов с пиковым градиентом ВТЛЖ > 50 мм рт. ст. и ФК III-IV по NYHA, подходящие для лечения с помощью MSP были распределены в группы мавакактена (5–15 мг) или плацебо [23]. Первичная конечная точка исследования заключалась в том, сколько пациентов будут соответствовать критериям для MSP после фармакологического лечения. Спустя 16 нед. 76,8% больных, получавших плацебо, оставались кандидатами для лечения с помощью MSP, в то время как среди пациентов, получавших мавакактен, таких было всего 17,9%.

В многоцентровом исследовании MAVERICK-HCM изучалось влияние мавакактена на динамику ФК СН, фракции выброса ЛЖ и уровня N-концевого натрийуретического пептида про-B-типа (NT-proBNP) у пациентов с неструктурной ГКМП [24]. В качестве гипотезы было

высказано предположение, что мавакамтен, воздействуя на контрактильную механику кардиомиоцитов, может обладать благоприятными эффектами на патофизиологические процессы заболевания. Таким образом он способен уменьшить выраженность симптомов при ГКМП. В исследовании приняли участие 59 пациентов, разделенных на три группы: мавакамтен (2 разные дозировки) и плацебо. После 16 недель лечения отмечена хорошая переносимость препарата, и в группе, получавшей мавакамтен, наблюдалось значительное снижение уровня NT-proBNP [24].

В настоящее время продолжают исследования, посвященные изучению влияния мавакамтена на частоту и выраженность побочных эффектов на протяжении длительного периода наблюдения (PIONEER-OLE, MAVA-LTE, REDWOOD-HCM и HORIZON-HCM), результаты которых представляют несомненный научный и клинический интерес [25].

Афикамтен (СК-274) является селективным ингибитором кардиального миозина нового поколения. По сравнению с мавакамтеном он имеет более короткий период полувыведения, достигает устойчивого состояния в течение 2 недель и может иметь более широкое «терапевтическое окно» [19, 26]. Кроме того, исследования показали, что афикамтен по сравнению с мавакамтеном не оказывает существенного влияния на цитохром P450, что уменьшает межлекарственное взаимодействие [10, 19].

Опубликованы результаты второй фазы исследования REDWOOD-HCM [27], в котором почти у всех пациентов, получавших афикамтен в течение 10 недель, наблюдалось устранение градиента обструкции в ВТЛЖ в состоянии покоя по сравнению с больными, получавшими плацебо (93% и 8% соответственно). У значительного числа пациентов удалось добиться улучшения ФК по NYHA и снижение уровней NT-proBNP.

Продолжается проведение третьей фазы клинического исследования SEQUOIA-HCM по оценке эффективности афикамтена у пациентов с симптомной обструктивной ГКМП в течение 24 недель. Исследование началось в 2022 г., ожидается, что в него войдет 270 пациентов, включая тех, кто получает дизопирамид. Первичной конечной точкой расценивается изменение пикового потребления кислорода по данным кардиопульмонального нагрузочного теста от исходного уровня [10].

Пергексалин и триметазидин

При ГКМП мутации генов, кодирующих белки саркомера, приводят к неэффективному ис-

пользованию АТФ, предъявляя повышенные потребности кардиомиоцитов в энергии, что может привести к «энергетическому истощению» и нарушению важных гомеостатических функций [9, 13, 20]. Действительно, у носителей мутаций ГКМП соотношение креатинфосфата к АТФ снижено, что характерно для нарушений метаболизма высокоэнергетических фосфатов. В качестве компенсаторного механизма происходит повышенное использование углеводов по сравнению с жирными кислотами по аналогии с адаптацией кардиомиоцитов во время ишемии. Нарушение энергетического состояния миокарда является ранним признаком ГКМП, что может способствовать развитию гипертрофии, неблагоприятному ремоделированию сердца и СН [13].

Пергексалин, используемый в качестве антиангинального препарата в Австралии и Новой Зеландии, является пероральным ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы I (CPT-1). Пергексалин стимулирует окисление глюкозы и снижает поглощение жирных кислот в митохондриях, что приводит к большей зависимости клеток от углеводов для продукции АТФ [13, 20].

В исследовании METAL-HCM [28] были выявлены благоприятные изменения сердечного метаболизма и улучшение переносимости физической нагрузки среди пациентов ГКМП, получавших пергексалин по сравнению с группой плацебо.

Похожий препарат (триметазидина дигидрохлорид) считается более безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством, улучшающим энергетическую эффективность миокарда благодаря прямому ингибированию β -окисления для стимуляции глюкозы и снижения окисления жирных кислот. Свободные жирные кислоты менее эффективны в качестве источника энергии для миокарда, поскольку для производства эквивалентного количества АТФ им требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [13]. Однако, по результатам проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования, терапия триметазидином не продемонстрировала благоприятное влияние на переносимость физической нагрузки больными ГКМП [29].

Ингибиторы ионных каналов

Кардиомиоциты больных ГКМП обладают усиленной активностью позднего натриевого тока (I_{NaL}) вследствие индуцированного ферментом фосфорилирования натриевых каналов, что

приводит к повышению уровней внутриклеточного кальция посредством ионного обмена. Дисбаланс кальция и натрия может способствовать изменению механических свойств кардиомиоцитов (гиперконтрактильность и нарушение релаксации) [9, 20].

Ранолазин и элеклазин ингибируют активность I_{NaL} и, таким образом, могут теоретически препятствовать диастолической и микрососудистой дисфункции и способствовать расслаблению миокарда [10, 20].

Результаты небольшого одноцентрового открытого исследования RHYME [30] по лечению ранолазином в течение 2 месяцев у 11 пациентов с симптомной ГКМП свидетельствуют об улучшении симптомов стенокардии и СН. Однако данные крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования (RESTYLE-HCM) не обнаружили существенной разницы в конечной точке (по физической работоспособности, уровням NT-proBNP и улучшению диастолической функции ЛЖ) между группами, принимавшими ранолазин и плацебо, хотя среди больных, получавших ранолазин, отмечено снижение количества желудочковых экстрасистол [31].

Элеклазин (GS-967) *in vitro* продемонстрировал аналогичные ранолазину эффекты, но в концентрации в 20 раз меньше, что обусловлено его более мощными свойствами и выраженной селективностью к блокируемым каналам [32]. В исследовании LIBERTY-HCM [33] изучалась эффективность элеклазина у 172 пациентов с ГКМП в возрасте от 18 до 65 лет. В исследовании пациенты с симптомной ГКМП с или без обструкции получали элеклазин в течение не менее 24 недель. Конечными точками для оценки препарата были улучшение переносимости физической нагрузки, диастолической функции, снижение уровней NT-proBNP, частоты аритмии и выраженности обструкции. Однако данные, собранные в ходе другого клинического исследования с применением элеклазина у пациентов с имплантированными дефибрилляторами (исследование TEMPO, NCT02104583), не показали положительного влияния на возникновение желудочковых аритмий и побудили спонсора прекратить клинические исследования элеклазина, включая LIBERTY-HCM [32].

В целом, результаты исследований RESTYLE-HCM и LIBERTY-HCM показали, что блокаторы I_{NaL} не эффективны в улучшении переносимости физической нагрузки пациентами с симптомной ГКМП. Поскольку ограничения в переносимости физической нагрузки при не-обструктивной ГКМП в основном обусловлены диастолической дисфункцией, вероятно, что предпринятые подходы к её улучшению за счёт селективного ингибирования I_{NaL} имеют

ограниченное клиническое значение. В то же время вполне возможно, что ингибирование I_{NaL} может уменьшить вероятность возникновения аритмий [32].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Изучение ГКМП на мышинных моделях показало, что гипертрофия и фиброз миокарда в значительной степени опосредованы β -трансформирующим фактором роста [34]. Известно, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА-II) ингибируют активацию β -трансформирующего фактора роста, в связи с чем выдвинуто предположение, что эти препараты могут замедлять прогрессирование или даже предотвращать развитие ГКМП.

В крупном одноцентровом рандомизированном исследовании INHERIT по применению лосартана у больных ($n=133$) с обструктивной и необструктивной ГКМП не удалось выявить благоприятные эффекты на массу ЛЖ и переносимость физической нагрузки [35]. Высказано предположение, что отсутствие влияния на гипертрофию миокарда обусловлено уже сформировавшейся фенотипической экспрессией, когда диагноз уже установлен. Модифицирующая терапия может быть наиболее эффективной при применении на ранних стадиях заболевания при отсутствии выраженной гипертрофии [36].

В небольшом пилотном исследовании ($n=20$) лосартана у пациентов с необструктивной ГКМП наблюдалась тенденция к уменьшению массы миокарда ЛЖ и площади миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии по сравнению с плацебо [37].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VANISH участвовали 178 больных ГКМП на ранней стадии, которых рандомизировали в группы валсартана или плацебо. Лечение валсартаном сопровождалось улучшением первичного составного исхода в отношении структуры/функции сердца и его ремоделирования по сравнению с плацебо [36]. Недавний мета-анализ показал, что лечение БРА-II сопровождается значительным снижением массы миокарда ЛЖ у пациентов ГКМП [38].

Сакубитрил/валсартан

Ранее проведённые исследования продемонстрировали способность сакубитрила и валсартана увеличивать переносимость физической нагрузки при СН с сохранённой фракцией вы-

броса вследствие улучшения диастолической функции [39], что предполагает благоприятный эффект при лечении симптомных больных ГКМП, особенно необструктивной формы.

Для оценки выдвинутой гипотезы 240 пациентов с диагнозом ГКМП (среднее значение максимальной толщины миокарда — 19 ± 4 мм) были включены во вторую фазу проспективного многоцентрового клинического исследования SILICOFCM (NCT03832660). Цель исследования — оценить, может ли и каким образом фиксированная комбинация сакубитрил/валсартан влиять на толерантность к физической нагрузке у пациентов с необструктивной ГКМП [40]. Исследование должно было завершиться в конце 2022 г., результаты которого пока не опубликованы.

Заключение

Лечение ГКМП должно рассматриваться в контексте индивидуализированного подхода к больному с учётом возраста, давности за-

болевания, обструкции ВЛЖ, симптомов СН, нарушений ритма сердца и других клинико-инструментальных показателей. Традиционно в качестве препаратов «первой линии» выступают β -АБ, а при их непереносимости — нгп-БКК. В последние годы фармакотерапия ГКМП претерпела значительные изменения и перешла от эмпирической к научно обоснованной стратегии. Продолжаются разработки и апробации новых молекул, направленных на миофиламенты саркомера, включая ингибиторы миозина мавакамтен и афикамтен. Будущие разработки ориентированы на персонализированные подходы к выбору лекарств, основанные на генетическом субстрате каждого пациента и на моделях *in silico*, а также попытки предотвратить развитие заболевания у носителей мутаций без выраженной фенотипической экспрессии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159–e240. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.045
3. Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
4. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеев М.Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
5. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(5):35–42. doi: 10.15829/1560-4071-2014-5-35-42
6. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, Collinson J, Vassiliou V, Pennell DJ, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1651–1660. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.751
7. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: new concepts and therapies. *Annu Rev Med*. 2022;73:363–375. doi: 10.1146/annurev-med-042220-021539
8. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390–414. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.021
9. Гудкова А.Я., Стрельцова А.А., Костарева А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные возможности фармакологических подходов к лечению. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):129–136. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000137
10. Packard E, de Fera A, Peshin S, Reza N, Owens AT. Contemporary therapies and future directions in the management of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Ther*. 2022;11(4):491–507. doi: 10.1007/s40119-022-00283-5
11. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. *JACC Heart Fail*. 2018;6(5):364–375. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.010
12. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2505–2517. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.065
13. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, Tasseti L, Gabriele M, Tomberli B, et al. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: new perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(4):169–179. doi: 10.1007/s11897-021-00523-0
14. Spoladore R, Fragasso G, Pannone L, Slavich M, Margonato A. Pharmacotherapy for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(2):233–242. doi: 10.1080/14656566.2019.1702023
15. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, Seggewiß H. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(4):47–53. doi: 10.3238/arztebl.2019.0047
16. Sanchez-Nadales A, Anampa-Guzmán A, Khan A. Disopyramide for hypertrophic cardiomyopathy. *Cureus*. 2019;11(4):e4526. doi: 10.7759/cureus.4526
17. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy

- and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.012
18. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(10):828-842. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339
19. Autore C, Francia P, Tini G, Musumeci B. Old and new therapeutic solutions in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B12-B15. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad060
20. Tuohy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):228-240. doi: 10.1002/ehf.1715
21. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X
22. Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, Saberi S, Owens AT, Maurer MS, 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.2022.5099
23. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(2):95-108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048
24. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2649-2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064
25. Dalo JD, Weisman ND, White CM. Mavacamten, a first-in-class cardiac myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Pharmacother*. 2023;57(4):489-502. doi: 10.1177/10600280221117812
26. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. Discovery of aficamten (ck-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem*. 2021;64(19):14142-14152. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01290
27. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivotto I, Saberi S, Wang A, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):34-45. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.020
28. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(16):1562-1569. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934059
29. Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, Protonotarios A, Moss L, Hyland R, et al. Effect of trimetazidine dihydrochloride therapy on exercise capacity in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):230-235. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4847
30. Gentry JL 3rd, Mentz RJ, Hurdle M, Wang A. Ranolazine for treatment of angina or dyspnea in hypertrophic cardiomyopathy patients (RHYME). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1815-1817. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.758
31. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1):e004124. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124
32. Palandri C, Santini L, Argirò A, Margara F, Doste R, Bueno-Orovio A, et al. Pharmacological management of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside. *Drugs*. 2022;82(8):889-912. doi: 10.1007/s40265-022-01728-w
33. Olivotto I, Hellawell JL, Farzaneh-Far R, Blair C, Coppini R, Myers J, et al. Novel approach targeting the complex pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy: the impact of late sodium current inhibition on exercise capacity in subjects with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (LIBERTY-HCM) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002764. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002764
34. Teekakirikul P, Eminga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest*. 2010;120(10):3520-3529. doi: 10.1172/JCI42028
35. Axelsson A, Iversen K, Vejlsstrup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, et al. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):123-131. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70241-4
36. Ho CY, Day SM, Axelsson A, Russell MW, Zahka K, Lever HM, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1818-1824. doi: 10.1038/s41591-021-01505-4
37. Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G, et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):480-487. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.001
38. Abdelazeem B, Abbas KS, Ahmad S, Raslan H, Labieb F, Savarapu P. The effect of angiotensin II receptor blockers in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(4):141. doi: 10.31083/j.rcm2304141
39. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepiety P, Ibram G, et al; PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-1929. doi: 10.1001/jama.2021.18463
40. Tafelmeier M, Baessler A, Wagner S, Unsöld B, Preveden A, Barlocco F, et al. Design of the SILICOFM study: Effect of sacubitril/valsartan vs lifestyle intervention on functional capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):430-440. doi: 10.1002/clc.23346

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., ректор, ведущий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Information about the authors

Grigory A. Ignatenko, Dr. Sci. (Med.), Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Gennadiy G. Taradin, Cand. Sci. (Med.), Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic,

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., заведующий кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Кононенко Людмила Викторовна, ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>, liudmilavikkononenko@yandex.ru.

Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Ludmila V. Kononenko, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-4560-2632>, liudmilavikkononenko@yandex.ru.

Получено / *Recieved*: 16.06.2023

Принято к печати / *Accepted*: 24.07.2023