



СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

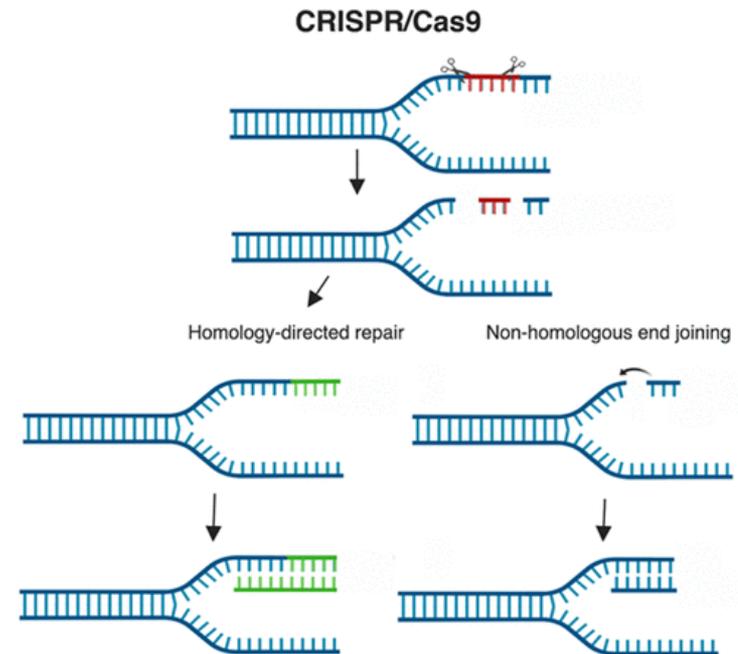
Болезнь модифицирующая терапия

Новикова Татьяна Николаевна
Кафедра госпитальной терапии и
кардиологии
им. М.С. Кушаковского
СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова
24.0.2021



Болезнь модифицирующая терапия при ГКМП

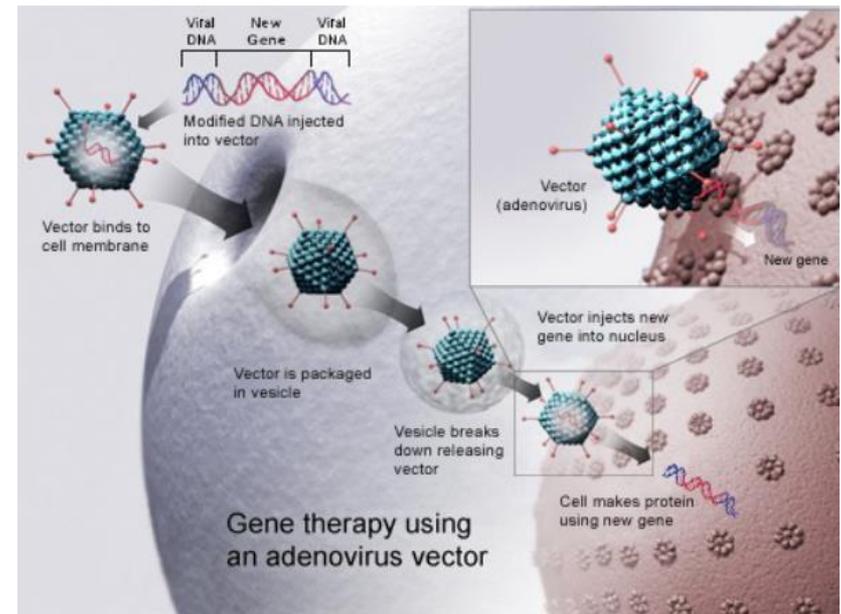
- ✓ НСМ вызывается сотнями различных, преимущественно доминантно действующих, вариантов мутаций в белках саркомера
- ✓ Прямым подходом к предотвращению развития заболевания является исправление каждого патогенного варианта до клинического проявления
- ✓ Проводятся экспериментальные работы по презиготической коррекции с помощью *ex vivo* ДНК-манипуляций со сперматозоидами и яйцеклетками, несущими патогенную генетическую информацию



Giuliana G. Repetti. Circulation Research. Novel Therapies for Prevention and Early Treatment of Cardiomyopathies. 2019. Volume:124, Issue: 11, Pages: 1536-1550. DOI: (10.1161/CIRCRESAHA.119.313569)

Болезнь модифицирующая терапия при ГКМП

- ✓ Другая доклиническая генетическая стратегия для лечения ГКМП – вирус-опосредованная генетическая (векторная) терапия *in vivo*
- ✓ Используют лентивирус или аденовирус, которые содержат «вставки с правильной генетической информацией» и интегрируются в геном хозяина в потенциально аномальных сайтах



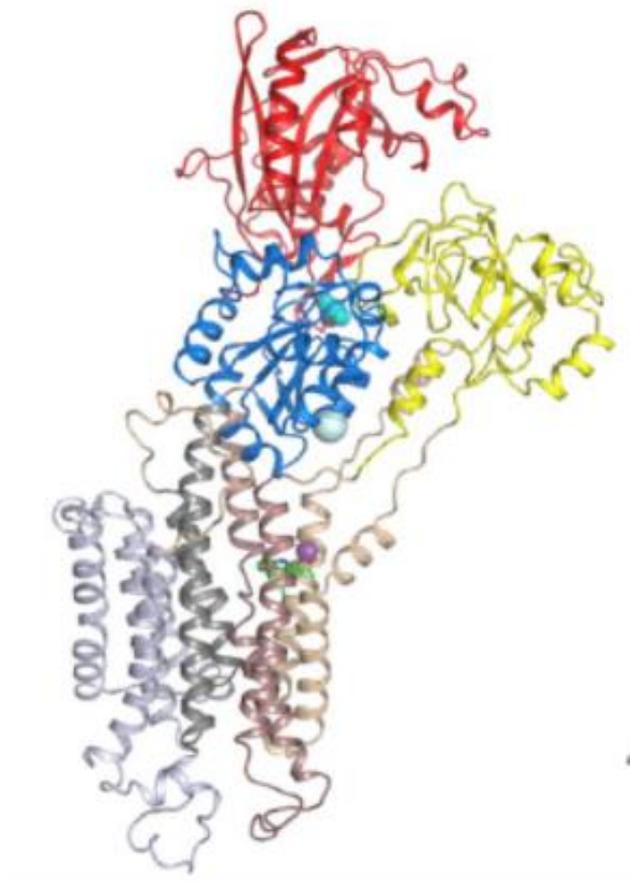
Giuliana G. Repetti. Circulation Research. Novel Therapies for Prevention and Early Treatment of Cardiomyopathies. 2019. Volume:124, Issue: 11, Pages: 1536-1550. DOI: (10.1161/CIRCRESAHA.119.313569)



Ведущий синдром при
большинстве кардиомиопатий –
хроническая сердечная
недостаточность

SERCA2a и ее роль в патогенезе ХСН

- ✓ Одна из причин снижения контрактильности миокарда - множественные дефекты белков-переносчиков Ca^{2+}
- ✓ Они являются причиной разобщения процессов возбуждения и сокращения миокарда
- ✓ Нарушение циркуляции кальция может быть обусловлено сниженной активностью Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a), наблюдающейся при ХСН независимо от этиологии

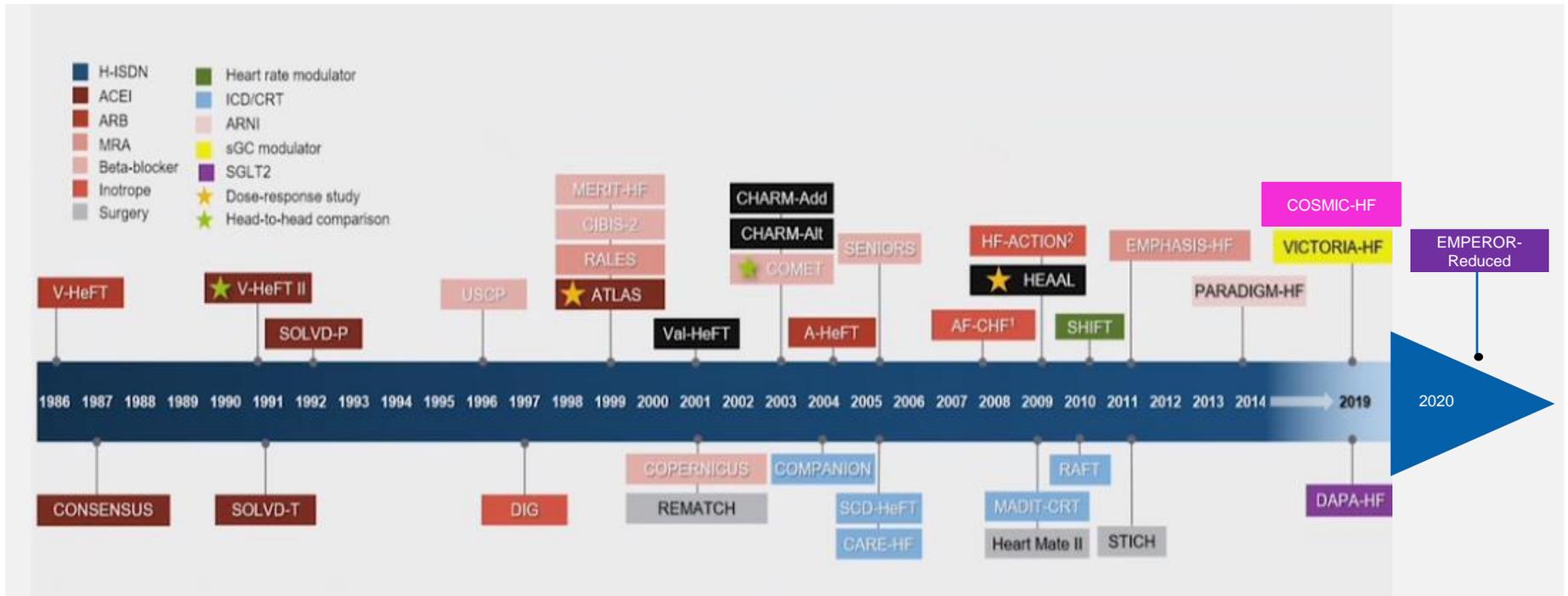


Клинические исследования генной терапии при ХСН любой этиологии у пациентов, страдающих ХСНнФВ

Trial	Phase	Vector	Gene	Delivery	Study design	Target patients	No. of patients	Primary outcome	Study locations	Status
CUPID	I/II	AAV-1	<i>SERCA2a</i>	Intracoronary	Phase I: open label; Phase II: randomized, double blinded	NYHA class III/IV, LVEF $\leq 35\%$	Phase I: 12; Phase II: 39	Composite endpoint at 6 months: NYHA, 6MWT, VO_2 max, NT-proBNP, QOL, echocardiographic function	USA	Results published
	IIb	AAV-1	<i>SERCA2a</i>	Intracoronary	Randomized, double blinded	NYHA class II–IV, LVEF $\leq 35\%$	250	Time to recurrent cardiovascular events (12 months)	International	Results published
SERCA-LVAD	II	AAV-1	<i>SERCA2a</i>	Intracoronary	Randomized, double blinded	Chronic HF patients on LVAD	24	Safety and feasibility	UK	Not recruiting
AGENT-HF	II	AAV-1	<i>SERCA2a</i>	Intracoronary	Randomized, double blinded	NYHA class III/IV, LVEF $\leq 35\%$	44	Changes in left ventricular end-systolic volume (6 months)	France	Not recruiting
STOP-HF	I	Plasmid	<i>SDF-1</i>	Endomyocardial	Open label	NYHA class III, LVEF $\leq 40\%$	17	Major adverse cardiac events (30 days)	USA	Results published
	II	Plasmid	<i>SDF-1</i>	Endomyocardial	Randomized, double blinded	Ischaemic cardiomyopathy, LVEF $\leq 40\%$	93	6MWT (4 months)	USA	Results published
RETRO-HF	I/II	Plasmid	<i>SDF-1</i>	Retrograde	Phase I: open label; Phase II: randomized, double blinded	Ischaemic cardiomyopathy, LVEF $\leq 40\%$	Phase I: 12; Phase 2: 40	6MWT (4 months)	USA	Completed recruitment
AC6 Gene Transfer for CHF	I/II	Adenovirus	<i>hAC6</i>	Intracoronary	Randomized, double blinded	Chronic HF, LVEF $\leq 40\%$	56	Combined (i) exercise time, (ii) cardiac function before and during dobutamine	USA	Completed recruitment

6MWT, 6 min walk test; AAV, adeno-associated virus; *hAC6*, human adenyl cyclase type 6; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVAD, left ventricular assist device; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; QOL, quality of life; *SDF-1*, stem cell-derived factor 1; *SERCA2a*, sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase; VO_2 max, maximal oxygen consumption.

Рандомизированные клинические исследования XXI века с позитивными результатами при ХСН со сниженной фракцией выброса



Мнение ведущих экспертов мира о медикаментозной терапии ХСН начиная с 2020 года



5 ключевых механизмов в патогенезе ХСН

Их модуляция позволяет улучшить исходы у пациентов с ХСН с низкой ФВ

- 1) **Ангиотензин II**
- 2) **Норэпинефрин**
- 3) **Альдостерон**
- 4) **Неприлизин**
- 5) **Натрий-глюкозные ко-транспортеры**



4 препарата

1) АРНИ

в качестве стартовой терапии или **иАПФ/АРА** могут быть использованы, если это продиктовано экономическими соображениями

- 2) **β -адреноблокаторы**
- 3) **АМКР**
- 4) **НГКТ2и**



2 других препарата

2 других пути улучшения исходов у определенных популяций пациентов

1) **Ивабрадин**

Синусовый ритм, ЧСС > 70 ударов в 1 мин

2) **Веригуат**

(стимулятор гуанилатциклазы, катализатора реакции образования из гуанозинтрифосфата Циклического 3', 5' -гуанозинмонофосфата)

АРНИ – ангиотензина II рецепторов 1 типа и неприлизина ингибиторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НГКТ2и – натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа ингибиторы

02.02.2021 FDA одобрило веригуат для лечения пациентов с клинически выраженной ХСН

В России веригуат в настоящее время не имеет одобрения

VICTORIA: Новые препараты для лечения ХСН на горизонте – стимуляторы гуанилатциклазы

Первичная конечная точка:

- ✓ Время до сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине ХСН



Number of subjects at risk

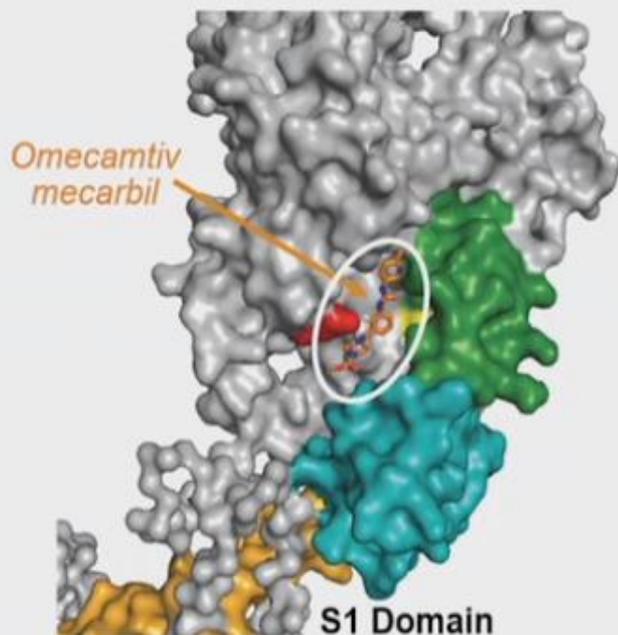
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Armstrong PW et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–1893

02.02.2021 FDA одобрило верицигуат для лечения пациентов с клинически выраженной ХСН
В России верицигуат в настоящее время не имеет одобрения

Новые препараты для лечения ХСН на горизонте: активаторы миозина

Омекамтив Месарбил: активатор сердечного миозина



Без омекамтива



С омекамтивом

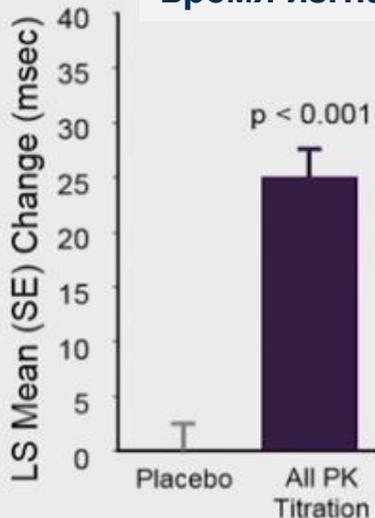
- ✓ Больше «рук» (головок миозина) хватается за «веревку» (нити актина) и тянет, улучшая сокращение

Новые препараты для лечения ХСН на горизонте: активаторы миозина

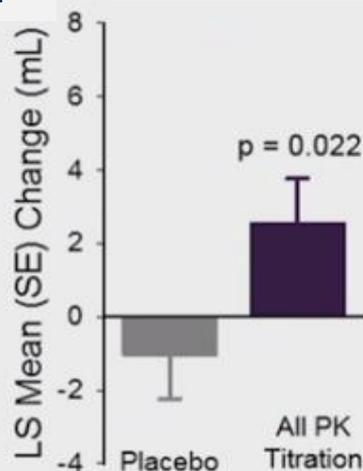
COSMIC-HF: Улучшение функции левого желудочка



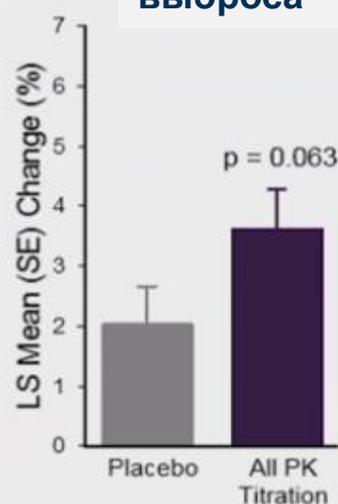
Систолическое время изгнания



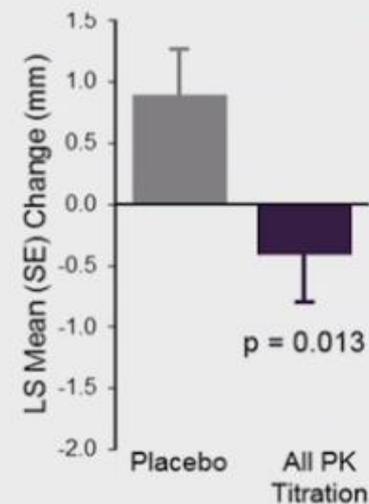
Ударный объем



Фракция выброса



КДД ЛЖ



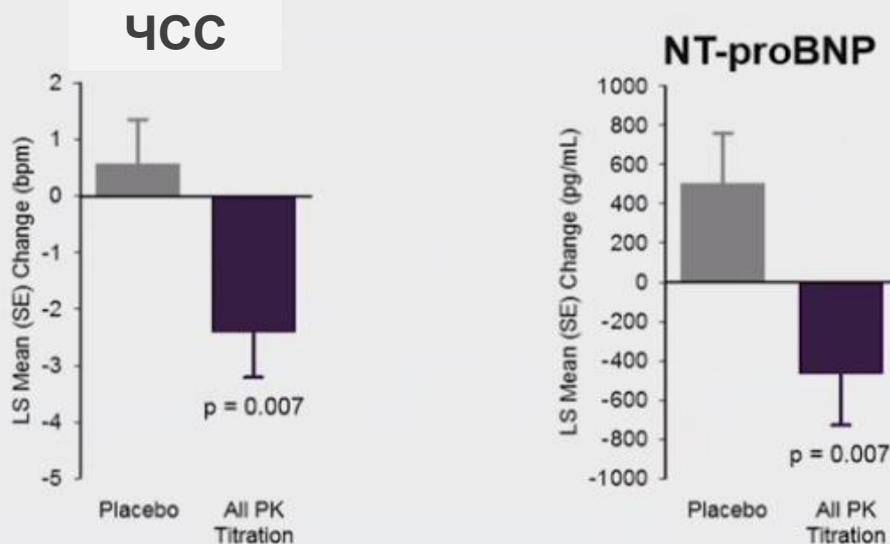
КДД ЛЖ – конечно-диастолический диаметр левого желудочка

Новые препараты для лечения ХСН на горизонте: активаторы миозина

COSMIC-HF:



Уменьшение ЧСС и уровня N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида



Низкий уровень NT-proBNP сохранялся в течение 4 недель после прекращения терапии (p=0,0006)

Выводы

- ✓ Современная всесторонняя терапия, включающая β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ангиотензина II рецепторов и неприлизина ингибиторы, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2, позволяет спасти больше жизней пациентов, страдающих ХСН со сниженной фракцией выброса, затормозить и даже повернуть вспять процессы ремоделирования миокарда, восстановить нейрогормональный дисбаланс
- ✓ В то же время, риск преждевременной сердечно-сосудистой смерти пациентов, страдающих ХСН со сниженной фракцией выброса, еще достаточно велик, разрабатываются и апробируются новые препараты с инновационными механизмами действия
- ✓ Реальным прорывом в лечении не только ХСН со сниженной фракцией выброса, типичной для ДКМП, но и других кардиомиопатий может оказаться генная терапия, находящаяся на стадии разработки