

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва 119435, Россолимо, 11/5.
avt420034@yahoo.com

Для цитирования:
Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстиретинового амилоидоза сердца. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):44-50. [Moiseev S, Rameev V. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30(2):44-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50.

ATTR-амилоид образуется из транстиретина, который обеспечивает транспорт тироксина и витамина А. Выделяют наследственный ATTR-амилоидоз, обусловленный мутациями гена *TTR*, и ненаследственную (старческую) форму заболевания. Амилоидная кардиомиопатия наблюдается при обоих типах ATTR-амилоидоза, развивается в пожилом или старческом возрасте и сопровождается прогрессирующей сердечной недостаточностью, которая обычно приводит к смерти в течение нескольких лет после установления диагноза. Тафамидис — это пероральный препарат, который связывается с транстиретином, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров. Эффективность и безопасность препарата установлены у пациентов с наследственной ATTR-полиневропатией. Целью двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования ATTR-АСТ было изучение эффективности применения тафамидиса в дозах 20 и 80 мг/сут в течение 30 мес в профилактике прогрессирования амилоидной кардиомиопатии у 441 пациента с наследственным и ненаследственным ATTR-амилоидозом сердца (медиана возраста 75 лет, около 90% мужчин). Лечение тафамидисом по сравнению с плацебо привело к снижению риска смерти от любых причин на 30% и риска госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 32%, а также замедляло снижение толерантности к физической нагрузке и индекса качества жизни. По данным открытого исследования, в которое включали пациентов, завершивших участие в ATTR-АСТ, оптимальная доза препарата составляет 80 мг/сут (четырем капсулам тафамидиса меглумина по 20 мг биоэквивалентна одна капсула свободного тафамидиса 61 мг).

Ключевые слова. *ATTR-амилоидоз, кардиомиопатия, тафамидис, исследование ATTR-АСТ.*

Амилоидоз — это неоднородная группа заболеваний, в основе которых лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, агрегирующихся с образованием амилоидных фибрилл [1]. Сегодня известно более 30 белков, являющихся предшественниками амилоида, однако их истинное число может быть намного больше [2]. Чаще всего встречаются AL-амилоидоз, обусловленный формированием клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, и AA-амилоидоз (вторичный), развивающийся при ревматоидном артрите, периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), хронических нагноениях, туберкулезе [3]. Причиной наследственного ATTR-амилоидоза являются мутации гена *TTR*, сопровождающиеся синтезом транстиретина, который не способен образовывать тетрамеры и обладает очень высокой амилоидогенностью. В настоящее время известно около 130 мутаций гена *TTR*, некоторые из которых, например, *Val122Ile*, ассоциируются с преимущественным поражением сердца. Ненаследственный (старческий) ATTR-амилоидоз развивается в результате возрастного снижения активности ферментных систем гепатоцитов, что приводит к преимущественной секреции нестабильных мономеров транстиретина, которые агрегируют в тканях с образованием амилоида.

За последние 25 лет удельный вес различных типов системного амилоидоза в структуре этого заболевания существенно

изменился. В Национальном центре амилоидоза в Великобритании с 1987 по 2012 г. были обследованы около 5100 пациентов с амилоидозом. На протяжении указанного срока доля AL-амилоидоза оставалась стабильной (67% случаев), в то время как доля AA-амилоидоза снизилась с 32% в 1987-1995 гг. до 6,8% в 2009-2012 г., что, вероятно, отражало увеличение эффективности лечения иммуновоспалительных ревматологических заболеваний, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов [4]. В то же время доля старческого АТТР-амилоидоза увеличилась с 0,2% в 1988-1999 гг. до 6,4% в 2009-2012 гг. За весь 25-летний период наследственный и ненаследственный АТТР-амилоидоз был диагностирован у 9,9% из 5100 пациентов с системным амилоидозом.

АТТР-амилоидоз, вероятно, является не столь редким заболеванием, как принято считать. Например, отложения амилоида в сердце на аутопсии обнаруживали примерно у четверти пациентов в возрасте старше 80 лет [4]. Ненаследственный АТТР-амилоидоз является одной из достаточно частых причин хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пожилых людей [6,7]. Частота мутаций гена *TTR*, которые сопровождаются развитием наследственного АТТР-амилоидоза, в Европе составляет менее 1:100000 населения, однако она значительно выше в отдельных популяциях [8]. Например, частота мутации *Val30Met*, ассоциирующей с развитием наследственной амилоидной полиневропатией, составила 1:538 в северной Португалии и 4% в северной Швеции [9,10], в то время как мутация *Val122Ile*, вызывающая развитие наследственной амилоидной кардиомиопатии, встречается у 3-4% афроамериканцев [11]. Мутации передаются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, поэтому клинические проявления заболевания у пациентов с мутантным геном могут отсутствовать.

Основные проявления АТТР-амилоидоза – периферическая полиневропатия и поражение сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии. Поражение нервной системы при этом заболевании характеризуется развитием прогрессирующей симметричной дистальной полиневропатии, которая начинается с сенсорных расстройств (снижение чувствительности, парестезии) с последующим присоединением двигательных нарушений. Часто встречаются синдром запястного канала, проявляющийся болями и парестезиями в I-III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара, и ортостатическая гипотензия, связанная с дисфункцией автономной нервной системы. При амилоидозе сердца обычно развивается тяжелая сердечная недостаточность, которая плохо поддается лечению, хотя единственными клиническими проявлениями заболевания могут быть нарушения ритма и проводимости, в частности фибрилляция предсердий. При эхокардиографии обнаруживают симметричное утолщение стенок левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта левого желудочка и дилатацию левого предсердия, в

то время как объем левого желудочка обычно не увеличен, а фракция выброса левого желудочка остается нормальной или снижена умеренно. В отличие от гипертрофии левого желудочка, при амилоидозе сердца на ЭКГ отмечается низкий вольтаж комплексов QRS, а также могут быть выявлены патологические зубцы Q. Важное значение в диагностике амилоидной кардиомиопатии имеет скинтиграфия миокарда с пиррофосфатом технеция, интенсивное накопление которого в миокарде (2+/3+) в сочетании с утолщением миокарда неясной этиологии указывает на высоко вероятный АТТР-амилоидоз, если у пациента исключен диагноз AL-амилоидоза [1].

Клиническая картина АТТР-амилоидоза зависит от его типа. По данным регистра Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (ТНАОС), среди 611 больных наследственным АТТР-амилоидозом, обследованных в разных странах, у 86% наблюдалась сенсорная полиневропатия, у 42% – признаки поражения сердца, у 66% – желудочно-кишечные нарушения, у 50% – автономная невропатия [12]. Медиана возраста, в котором появлялись первые симптомы заболевания, составила 39 лет. Как указано выше, некоторые мутации гена *TTR*, такие как *Leu111Met* и *Val122Ile*, ассоциируются с преимущественным поражением сердца, которое отмечается в более позднем возрасте. Практически у всех пациентов с ненаследственным АТТР-амилоидозом ведущим в клинической картине является поражение сердца, которое развивается в пожилом или старческом возрасте, чаще у мужчин. Следует отметить, что у таких пациентов также могут наблюдаться системные проявления, в том числе сенсорная полиневропатия и желудочно-кишечные расстройства [12], что указывает на нецелесообразность выделения нейропатического и кардиального вариантов АТТР-амилоидоза. Среди больных АТТР-амилоидозом, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, генерализованное поражение разных органов наблюдалось в 40% случаев [13]. Прогноз для жизни у пациентов с амилоидной кардиомиопатией неблагоприятный. По данным крупного исследования, у 869 пациентов с АТТР-амилоидозом сердца (ненаследственным у 553 и наследственным у 316) медиана выживаемости составила 57 мес [14]. Одним из неблагоприятных прогностических факторов является высокий уровень NT-proBNP.

Исторически единственным эффективным методом лечения наследственного АТТР-амилоидоза была ортотопическая трансплантация печени, позволяющая восстановить синтез неизмененного транстиретина [15]. Изучение патогенеза АТТР-амилоидоза, основным этапом которого является диссоциация тетрамера транстиретина на мономеры, позволило разработать новый подход к лечению этого заболевания. Тафамидис – это пероральный препарат, который связывается с транстиретином, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров. Эффективность и безопасность этого препарата были первоначально установлены у больных АТТР-полинев-

ропатией [16]. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [17] и длительных открытых исследований показали, что лечение тафамидисом в дозе 20 мг/сут позволяет затормозить прогрессирование неврологических нарушений у пациентов с наследственной АТТР-полиневропатией. Соответственно, тафамидис сегодня считают препаратом первой линии в лечении наследственного АТТР-амилоидоза с поражением нервной системы [15]. Эффективность патогенетической терапии выше у пациентов с более коротким анамнезом и меньшей выраженностью неврологических расстройств.

Дизайн исследования АТТР-АСТ (The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial)

В небольшом неконтролируемом исследовании 2 фазы лечение тафамидисом в дозе 20 мг/сут привело к стабилизации транстиретина, которую оценивали с помощью валидированного иммунотурбидиметрического метода, у 30 (96,8%) из 31 пациента с ненаследственным АТТР-амилоидозом сердца (медиана возраста 76,7 лет, 93,5% мужчин). Через 6 и 12 мес частота стабилизации транстиретина у пациентов, продолжавших лечение исследуемым препаратом, составила 90,0% и 89,3%, соответственно [18]. В ретроспективном исследовании было изучено влияние стабилизаторов транстиретина на течение АТТР-амилоидоза сердца у 120 пациентов в возрасте в среднем 75 ± 8 лет [19]. 29 из них получали тафамидис или дифлюнизал, а 96 больных составили контрольную группу. По данным многофакторного анализа, лечение стабилизаторами транстиретина в течение около 2 лет привело к снижению риска смерти или ортотопической трансплантации печени на 63% по сравнению с контролем ($p=0,003$). Результаты этих исследований и эффективность тафамидиса у пациентов с АТТР-полиневропатией послужили основанием для проведения международного многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования АТТР-АСТ с целью изучения эффективности и безопасности тафамидиса в дозах 20 или 80 мг/сут у пациентов с АТТР-амилоидозом сердца [20].

В это исследование включали пациентов с наследственным или ненаследственным АТТР-амилоидозом сердца, подтвержденным при биопсии миокарда или других тканей. Критериями включения были утолщение межжелудочковой перегородки более 12 мм, сердечная недостаточность I-III функциональных классов по NYHA, содержание NT-proBNP ≥ 600 пг/мл и пройденная за 6 мин дистанция более 100 м. Эффективность терапии оценивали на основании двух первичных конечных точек — смертности от любых причин и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 30 мес. Кроме того, оценивали влияние тафамидиса на пройденную за 6 минут дистанцию и качество жизни, которое определяли с помощью вопросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Overall Summary (KCCQ-OS).

Основные результаты исследования АТТР-АСТ

В исследовании АТТР-АСТ были включены 441 пациент с АТТР-амилоидозом сердца (медиана возраста 75 лет, около 90% мужчин) [21]. У 106 (24%) из них был диагностирован наследственный АТТР-амилоидоз (основные мутации — *Val122Ile*, *Thr60Ala* и *Ile68Leu*). Более чем у 90% пациентов наблюдалась хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса по NYHA. Больные были рандомизированы на три группы в соотношении 2:1:2 и получали тафамидис в дозах 80 или 20 мг/сут ($n=264$) или плацебо ($n=177$) в течение 30 мес. При проведении первичного анализа пациенты, принимавшие тафамидис в разных дозах, были объединены в одну группу.

По обоим первичным показателям эффективности тафамидис достоверно превосходил плацебо. Во время исследования смертность от любых причин в группах тафамидиса и плацебо составила 29,5% и 42,9%, соответственно, а частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — 0,48 и 0,70 в год. По данным регрессионного анализа, лечение тафамидисом привело к снижению риска смерти на 30% (0,70, 95% ДИ 0,51-0,96) (рис. 1) и риска госпитализации — на 32% (0,68, 95% ДИ 0,56-0,81). Расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера было отмечено примерно через 18 мес после начала лечения. Тафамидис имел преимущество перед плацебо в большинстве подгрупп больных, выделенных с учетом типа АТТР-амилоидоза (ненаследственный или наследственный), функционального класса по NYHA (I-II или III) и дозы препарата (80 или 20 мг) (рис. 2).

Тафамидис оказывал благоприятное влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с амилоидной кардиомиопатией. При лечении этим препаратом степень снижения пройденной за 6 минут дистанции и индекса качества жизни по шкале KCCQ-OS была достоверно меньше ($p<0,001$), чем в группе плацебо (рис. 3). Положительный эффект тафамидиса был продемонстрирован также при анализе содержания NT-proBNP и эхокардиографических показателей.

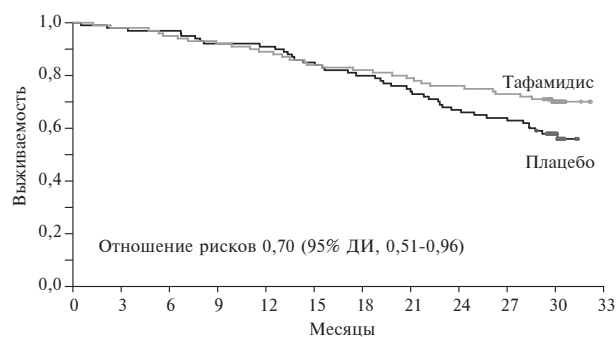


Рис. 1. Выживаемость больных АТТР-амилоидозом сердца при лечении тафамидисом или плацебо в исследовании АТТР-АСТ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

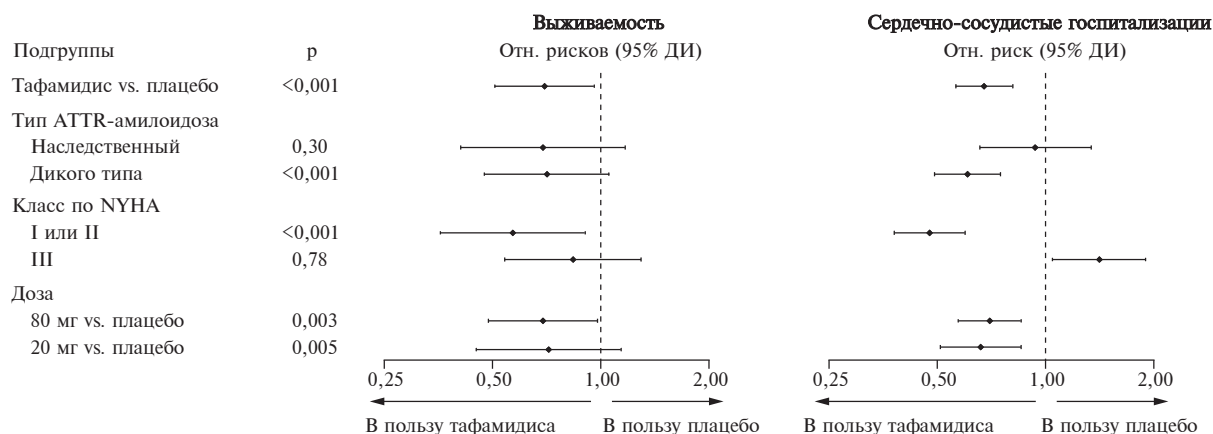


Рис. 2. Эффективность тафамидиса в профилактике смерти от любых причин и сердечно-сосудистых госпитализаций в различных подгруппах пациентов

Эффективность тафамидиса у пациентов с наследственным и ненаследственным АТТР-амилоидозом

В отдельной публикации были представлены результаты анализа эффективности тафамидиса у 335 пациентов с ненаследственным АТТР-амилоидозом (тафамидис – 201, плацебо – 134) и 106 больных наследственным АТТР-амилоидозом (тафамидис – 63, плацебо – 43) [22]. Пациенты с АТТР-амилоидозом двух типов отличались по демографическим и клиническим показателям. Больные ненаследственным АТТР-амилоидозом были старше пациентов с наследственной амилоидной кардиомиопатией ($75,2 \pm 6,4$ и $71,5 \pm 8,0$ лет, соответственно, $p < 0,0001$), а среди первых была достоверно выше доля мужчин (96,1% и 71,7%, соответственно, $p < 0,0001$). У пациентов с ненаследственным АТТР-амилоидозом наблюдалось менее тяжелое поражение сердца, чем у больных с наследственным АТТР-амилоидозом, в частности в первой когорте была ниже частота хронической сердечной недостаточности III функционального класса (27,8% против 45,3%) и выше пройденная за 6 минут дистанция (367 против 302 м). Эти данные были подтверждены и при анализе естественного течения амилоидоза сердца у пациентов, получавших плацебо. Так, в этой выборке во время исследования умерли 36,6% больных ненаследственным АТТР-амилоидозом и 62,8% больных наследственным АТТР-амилоидозом, причем указанные различия между двумя когортами были сопоставимыми у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности (I-II функциональный класс: 27,8% и 50,0%, соответственно; III функциональный класс: 54,5% и 78,9%).

Исследование АТТР-АСТ не обладало статистической силой, достаточной для анализа первичных конечных точек в отдельных подгруппах пациентов, поэтому большинство выявленных различий не достигли статистической значимости. Тем не менее, лечение тафамидисом привело к сопоставимому снижению риска

смерти от любых причин у пациентов с ненаследственным и наследственным АТТР-амилоидозом (на 29,4% и 31,0%, соответственно; табл. 1). В обеих когортах более выраженного эффекта в профилактике смерти при лечении тафамидисом удалось добиться у пациентов с менее тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Так, у больных с I-II функциональным классом по NYHA риск смерти от любых причин снизился на 41,6-43,4%, а у пациентов с III функциональным клас-

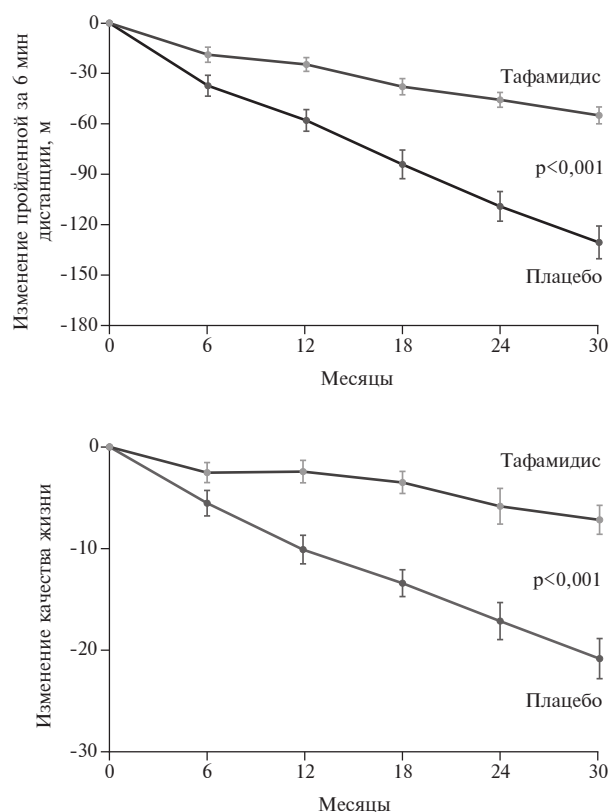


Рис. 3. Изменение пройденной за 6 мин дистанции и индекса качества жизни при лечении тафамидисом и плацебо в исследовании АТТР-АСТ

сом — всего на 11,6–20,5%. Приведенные данные указывают на важность более ранней диагностики АТТР-амилоидоза с целью своевременного назначения патогенетической терапии. Риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при лечении тафамидисом у пациентов с ненаследственным АТТР-амилоидозом снизился в большей степени (на 39,3%), чем у больных наследственным АТТР-амилоидозом (на 6,2%). В то же время патогенетическая терапия оказывала сопоставимое влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с двумя типами АТТР-амилоидоза. Хотя пройденная за 6 минут дистанция и индекс качества жизни во время исследования ухудшились как в контрольной, так и основной группах, тем не менее, степень их изменения при лечении тафамидисом была меньше, чем при приеме плацебо. Так, разница динамики пройденной за 6 минут дистанции между группами тафамидиса и плацебо в пользу активного препарата составила 77,14 м у больных ненаследственным АТТР-амилоидозом и 79,61 м у пациентов с наследственным АТТР-амилоидозом, а разница динамики индекса качества жизни KCCQ-OS — 12,72 и 18,18 баллов, соответственно. Благоприятный эффект препарата на указанные показатели проявлялся в течение первых 12 мес после начала лечения. Тафамидис подавлял также увеличение среднего уровня NT-proBNP у больных с обоими типами АТТР-амилоидоза.

Эффективность тафамидиса в дозах 80 и 20 мг/сут

В исследовании АТТР-АСТ тафамидис применяли в дозах 20 и 80 мг/сут. Выбор последней дозы определялся тем, что в предыдущих исследованиях она обеспечивала практически полную стабилизацию транстиретина [23]. Тем не менее, дизайн исследования не предполагал прямое сравнение эффективности двух доз тафамидиса, а при проведении первичного анализа всех больных, получавших активный препарат, объединяли в одну группу. После завершения двойного слепого исследования пациенты могли продолжить лечение в течение еще 60 мес в рамках открытого исследования. При этом больные основных групп продолжали прием тафамидиса в прежних дозах, а пациентов группы плацебо повторно рандомизировали (2:1) и проводили лечение тафамидисом в дозах 80 или 20 мг/сут. В июле 2018 г. в соответствии с поправкой к протоколу открытого исследования все пациенты были переведены с тафамидиса меглумина в дозах 20 и 80 мг/сут на свободный тафамидис в дозе 61 мг/сут (одна капсула в день). Указанная доза свободного тафамидиса биоэквивалентна 4 капсулам тафамидиса меглумина 20 мг [24].

Т. Дану и соавт. сопоставили эффективность двух доз тафамидиса (20 и 80 мг/сут) на основании результатов двойного слепого и открытого исследований [25]. Средняя длительность наблюдения составила 51 мес. При этом 230 больных получали тафамидис 80 мг/свободный тафамидис 61 мг, а 116 пациентов — тафамидис 20 мг/свободный тафамидис 61 мг. В двойном слепом

ТАБЛИЦА 1. Снижение риска смерти от любых причин при лечении тафамидисом у больных разными типами АТТР-амилоидоза

	Ненаследственный АТТР-амилоидоз	Наследственный АТТР-амилоидоз
Все больные		
n	335	106
Отношение рисков (95% ДИ)	0,706 (0,474–1,052)	0,690 (0,408–1,167)
Снижение риска, %	29,4	31,0
Класс I/II по NYHA		
n	242	58
Отношение рисков (95% ДИ)	0,566 (0,325–0,986)*	0,584 (0,252–1,354)
Снижение риска, %	43,4	41,6
Класс III по NYHA		
n	93	48
Отношение рисков (95% ДИ)	0,884 (0,501–1,558)	0,795 (0,403–1,567)
Снижение риска, %	11,6	20,5

Примечание: *p=0,0445. ДИ - доверительный интервал

исследовании АТТР-АСТ лечение тафамидисом в дозах как 80 мг/сут, так и 20 мг/сут вызывало достоверное снижение смертности от любых причин и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, а также замедляло ухудшение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных. При лечении тафамидисом в дозе 80 мг/сут была выявлена тенденция к снижению риска смерти от любых причин по сравнению с таковым в группе тафамидиса в дозе 20 мг/сут (рис. 4). Эта тенденция была более выраженной при внесении поправки на некоторые кофакторы, однако различия не достигли статистической значимости. По влиянию на толерантность к физической нагрузке и качество жизни две дозы тафамидиса существенно не отличались, в то время как содержание NT-proBNP при лечении препаратом в дозе 80 мг/сут через 30 мес увеличилось в меньшей степени, чем при приеме дозы 20 мг/сут (p=0,0468).

При более длительном лечении (медиана 51 мес) риск смерти от любых причин в группе тафамидиса 80 мг/сут достоверно снизился на 30% (p=0,0374) по сравнению с группой тафамидиса 20 мг. Преимущество более высокой дозы препарата по влиянию на выживаемость больных АТТР-амилоидозом сердца оставалось достоверным после внесения поправки на возраст (снижение риска на 39%), исходное содержание NT-proBNP (на 36%), пройденную за 6 минут дистанцию (на 30%) и все три кофактора (на 43%) (рис. 4).

Безопасность и переносимость тафамидиса

Переносимость тафамидиса в обеих дозах в исследовании АТТР-АСТ была хорошей, а профиль безопасности препарата существенно не отличался от плацебо. Самым частым нежелательным явлением была диарея, частота которой составила 8,0% и 2,3% при лечении тафамидисом в дозах 80 и 20 мг/сут, соответственно, и 10,2% в группе плацебо. Только двум пациентам, принимавшим тафамидис в дозе 80 мг, потребовалось снижение дозы. При продолжении терапии в открытом

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

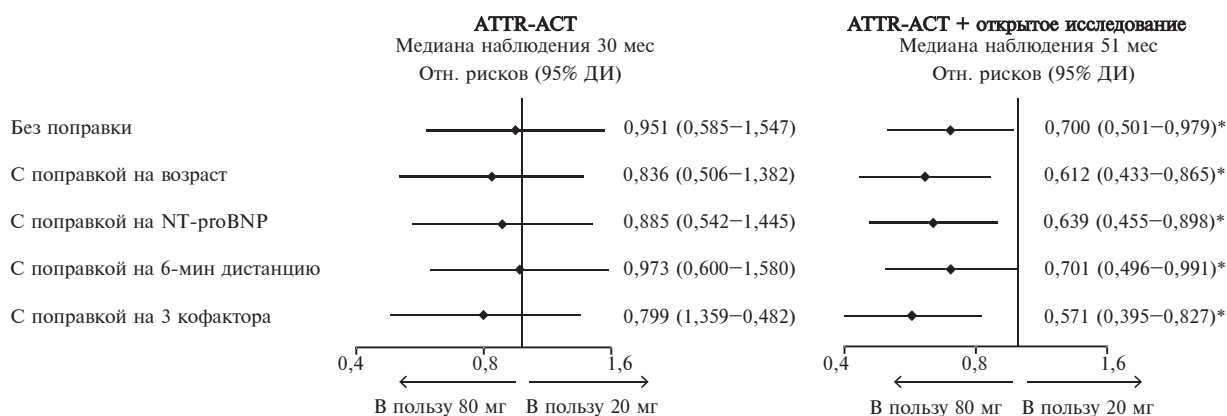


Рис. 4. Риск смерти от любых причин при сравнении двух доз тафамидиса (80 и 20 мг/сут) в исследовании ATTR-АСТ и открытом исследовании, в которое включали пациентов, завершивших участие в двойном слепом исследовании. Отношение рисков анализировали с помощью модели регрессии Кокса без поправки и с поправкой на различные кофакторы. Звездочками обозначены достоверные различия ($p < 0,05$).

исследовании профиль безопасности препарата существенно не изменился, а частота серьезных и тяжелых нежелательных явлений была сходной в группах больных, получавших тафамидис в дозах 20 и 80 мг/сут.

Заключение

Результаты наблюдения пациентов, включенных в исследование ATTR-АСТ, подтвердили неблагоприятность прогноза у больных транстретиновой амилоидной кардиомиопатией. При естественном течении заболевания на фоне приема плацебо от любых причин в течение 2,5 лет умерли 37% больных ненаследственным ATTR-амилоидозом и 63% больных наследственным ATTR-амилоидозом. Выживаемость была ниже всего у пациентов с более тяжелым поражением сердца, сопровождавшимся хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA. В этой выборке смертность во время исследования достигла 55% и 79% у больных ненаследственным и наследственным ATTR-амилоидозом, соответственно. Во всей выборке лечение тафамидисом привело к достоверному снижению риска смерти от любых причин (на 30%) и риска госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (на 32%). Эффективность препарата в профилактике смерти не зависела от типа ATTR-амилоидоза и была сходной у пациентов со старческим и наследственным ATTR-амилоидозом. Тафамидис стабилизирует четвертичную структуру транстретина и предупреждает его диссоциацию на мономеры, обладающие высокой амилоидогенностью. Соответственно, целью терапии этим препаратом у больных ATTR-амилоидозом является профилактика прогрессирования амилоидной кардиомиопатии, а не обратное развитие амилоидоза сердца. В связи с этим эффективность лечения тафамидисом была ожидаемо выше у пациентов с менее тяжелым поражением миокарда, в частности у больных с I-II функциональным классом по NYHA

риск смерти от любых причин при приеме препарата снизился более чем на 40%, а у пациентов с III функциональным классом — только на 12-21%. Эффективность тафамидиса у пациентов с ATTR-амилоидозом сердца была подтверждена также при анализе динамики толерантности к физической нагрузке, показателя качества жизни, концентрации NT-proBNP и эхокардиографических параметров. Дизайн исследования ATTR-АСТ не предполагал сравнение эффективности двух доз тафамидиса. Тем не менее, более надежная стабилизация транстретина при применении тафамидиса в дозе 80 мг/сут, анализ динамики содержания NT-proBNP и сопоставимая безопасность двух доз препарата обосновывали выбор более высокой дозы для лечения ATTR-амилоидной кардиомиопатии. При более длительном лечении тафамидисом в дозе 80 мг/сут в открытом исследовании было выявлено достоверное снижение риска смерти от любых причин на 30% по сравнению с таковым при приеме дозы 20 мг/сут. Эти данные подтверждают, что оптимальная доза препарата у пациентов с ненаследственным и наследственным ATTR-амилоидозом сердца составляет 80 мг/сут. Для удобства приема была разработана альтернативная лекарственная форма — капсулы, содержащие тафамидис в виде свободной кислоты в дозе 61 мг. Исследование биоэквивалентности лекарственных форм — четырех капсул тафамидиса меглюмина по 20 мг и одной капсулы тафамидиса 61 мг — подтвердило их сходный фармакокинетический профиль в отношении значения площади под кривой зависимости «концентрация—время» и максимальной концентрации тафамидиса в плазме крови [24].

Конфликт интересов: нет.

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy

- 2020;29(1):13-24 (In Russ.).
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:221-24.
 3. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(2):77-83 [Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):77-83 (In Russ.)].
 4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Foard D, et al. 25 years of systemic amyloidosis. In: Hazenberg PB, ed. *International amyloidosis symposium*. Groningen: Netherlands, 2012.
 5. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232-39.
 6. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:1403-13.
 7. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.
 8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641-54.
 9. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet* 1995;60:512-21.
 10. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994;31:351-54.
 11. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) *V122I* allele in 14,333 African-Americans. *Amyloid* 2015;22:171-4.
 12. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* 2013;29(1):63-76.
 13. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):349-58 [Rameev VV, Myasnikov RP, Vinogradov PP, et al. Systemic ATTR-amyloidosis, a rare form of internal organ damage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):349-58 (In Russ.)].
 14. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39(30):2799-806.
 15. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S14-26.
 16. Lamb YN, Deeks ED. Tafamidis: A review in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Drugs* 2019;79:863-74.
 17. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79(8):785-92.
 18. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015;8:519-26.
 19. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11(4):e004769.
 20. Maurer MS, Elliott P, Merlini G, et al. Design and rationale of the phase 3 ATTR-ACT clinical trial (Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *Circ Heart Fail* 2017;10(6):e003815.
 21. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.
 22. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. Further analyses from ATTR-ACT. *JACC Heart Failure* 2021;9(2):115-23.
 23. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther* 2016;5:1-25.
 24. Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT. The bioequivalence of tafamidis 61-mg free acid capsules and tafamidis meglumine 4 · 20-mg capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Develop* 2020;9(7):849-54.
 25. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-85.

Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy

S. Moiseev, V. Rameev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Transthyretin is primarily synthesized in the liver and transports thyroxine and vitamin A in the body. The transthyretin when dissociated into monomers can misfold and ultimately form amyloid fibrils. There are two types of ATTR amyloidosis: hereditary (caused by mutations in the *TTR* gene) and wild-type (also referred to as senile systemic amyloidosis). Amyloid cardiomyopathy can develop in patients with both types of ATTR amyloidosis, has a later onset and is characterized by progressive heart failure leading to death within a few years after diagnosis. Tafamidis is an oral-administered small molecule that binds to transthyretin and inhibits transthyretin tetramer dissociation, the rate-limiting step in the amyloidosis. Long-term efficacy and safety of tafamidis were shown in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. The objective of the phase 3 international, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized ATTR-ACT study was to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tafamidis (20 or 80 mg orally QD) in comparison with placebo in 441 patients with hereditary and nonhereditary transthyretin cardiomyopathy (median age 75 years, 90% of males). At month 30, treatment with tafamidis was associated with a lower risk of all-cause mortality (by 30%) and a lower rate of cardiovascular related hospitalizations (by 32%) than placebo and resulted in a lower rate of decline in distance for the 6-minute walk test and a lower rate of decline in KCCQ-OS score. The data from extension study supports tafamidis 80 mg as the optimal dose (bioequivalent to tafamidis free acid 61 mg).

Key words. *ATTR-amyloidosis, cardiomyopathy, tafamidis, ATTR-ACT clinical trial.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev S, Rameev V. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):44-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50.