

Гипертрофическая кардиомиопатия: современные возможности фармакологических подходов к лечению

А.Я. Гудкова^{1,2}, А.А. Стрельцова², А.А. Костарева^{1,2}

¹ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлен обзор данных литературы, посвященный генетическим детерминантам и классификации гипертрофической кардиомиопатии. Освящены вопросы фармакотерапии с учетом существующих международных рекомендаций, а также дан подробный анализ современных представлений о новых перспективных подходах для фармакологического воздействия.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, классификации, современные подходы к лечению, фармакотерапия.

Для цитирования: 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

Hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of pharmacologic treatment

A.Ya. Gudkova^{1,2}, A.A. Streltsova², A.A. Kostareva^{1,2}

¹Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Almazov Federal Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

This article discusses recent advances in understanding genetic basis and classification of hypertrophic cardiomyopathy. Here, we review pharmacologic treatment strategies and new developments in disease-specific management of HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, symptomatic course, sudden cardiac death, chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction, pharmacologic treatment.

For citation: Gudkova A.Y., Streltsova A.A., Kostareva A.A. Hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of pharmacologic treatment. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 129–136. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000137

ААС – Американская ассоциация сердца
АВ блокада – атриовентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
ВСС – внезапная сердечная смерть
ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ
ГПЖ – гипертрофия ПЖ
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ЖНР – желудочковые нарушения ритма
ЕАК – Европейская ассоциация кардиологов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КМП – кардиомиопатия

ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
ПЖ – правый желудочек
РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
СА блокада – синоатриальная блокада
СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
СН – сердечная недостаточность
ФН – физическая нагрузка
ФР – факторы риска
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
БАБ – бета-адреноблокаторы
НАС – N-ацетилцистеин
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета

Кардиомиопатии (КМП) – это гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, при которых обычно (но не всегда) выявляется неадекватная гипертрофия левого (ЛЖ) и/или правого желудочков (ПЖ), или дилатация вследствие разнообразных причин, часто являющихся генетическими. При этом врожденные и приобретенные клапанные пороки, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания перикарда должны быть исключены как причина выявленных изменений, но могут присутствовать как сопутствующая патология [1, 2].

Последние достижения в области изучения этиологии и патогенеза КМП отражены в двух классификациях, предложенных Американской ассоциацией сердца (ААС) и Европейской ассоциацией кардиологов (ЕАК) [1, 2]. Преимуществами классификационного подхода, предложенного

ААС, является то, что в его основе лежит этиология заболеваний и подробно отражены генетические причины [2, 3]. В классификации ЕАК (2008 г.) выделены морфофункциональные классы, что делает данный подход клинически ориентированным, удобным для использования в повседневной клинической практике.

Классификация MOGE(s) от 2014 г. базируется на основе двух вышеперечисленных классификационных подходах и получила поддержку Всемирной Федерации сердца [4]. Предложенная классификация представляет собой описательную картину кардиомиопатического процесса и легко поддается изменениям и дополнениям.

Идея этой нозологии заимствована авторами у системы TNM (tumor-nodes-metastases) определения стадии опухолевых заболеваний, разработанной Denoix PF еще в 50-х годах XX века и постоянно совершенствующейся [5, 6].

Классификация MOGE(s) учитывает 5 характеристик КМП, включая морфофункциональный класс [гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП), и т.д.] (М), поражение органов (О), генетический, в том числе семейный характер наследования (G) и точную этиологическую характеристику с подробной информацией о генетической или негенетической причине (E); также может быть добавлена информация о функциональном состоянии миокарда (S), которое описывают с использованием стадий сердечной недостаточности A–D, предложенных Американской коллегией кардиологов/Американской ассоциацией сердца (ACC/AAC), и функциональных классов I–IV, предложенных Нью-Йоркской ассоциацией сердца (NYHA). Добавление (S) оставили факультативным, и его следует использовать по усмотрению лечащего врача. Классификация MOGE(S) была опубликована E. Arbustini, N. Narula и соавт. в журнале *Journal of the American College of Cardiology* в 2014 г., и спустя год – A. Agarwal, R. Yousefzai и соавт. в официальном журнале WHF, *Global Heart*, в 2015 г., применительно к ГКМП [4, 7].

Наиболее распространенной в популяции является ГКМП. ГКМП – необъяснимая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и/или ПЖ (ГПЖ), при нормальном или уменьшенном размере полостей сердца, и отсутствии других кардиологических или системных заболеваний, которые могут вызвать подобную величину гипертрофии (≥ 15 мм) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Толщина стенки 13–14 мм является пограничной, особенно в присутствии других факторов (например, семейный анамнез ГКМП).

ГКМП, как болезнь саркомера, или идиопатическая ГКМП, является генетически обусловленным заболеванием миокарда с аутосомно-доминантным типом наследования [8]. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости заболевания составляет 1:500 (0,2%) в общей популяции, однако эта частота, возможно, занижена [9].

Известно более 1400 мутаций в генах, кодирующих выработку различных белков миокарда. К ним относятся гены, кодирующие выработку белков: тяжелая цепь β -миозина (MYH7), миозинсвязывающий белок (С MYВРС), легкая цепь регуляторного миозина (MYL2), основная легкая цепь миозина (MYL3), тропонин Т (TNNT2), α -тропомиозин (TRPM1), сердечный тропонин I (TNNI3), актин (ACTC) и др. Продемонстрировано, что две саркомерные формы ГКМП (вследствие мутаций генов, кодирующих выработку белков тяжелых цепей β -миозина и миозинсвязывающего белка-С), на долю которых приходится более 80% от всех случаев заболевания, клинически не различимы [10]. При ГКМП, обусловленной мутациями в этих генах, наблюдается максимальная степень ГЛЖ, в том числе асимметричная. Анализ взаимосвязи генотипа и клинических проявлений заболевания показал, что мутации в гене тропонина Т могут быть ассоциированы с отсутствием или незначительной гипертрофией миокарда, при этом с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). При мутациях гена, кодирующего выработку белка десмина, экспрессия гена отмечается в клетках гладкой и скелетной мускулатуры и приводит к субклинической миопатии, а кардиальный фенотип может быть представлен ГКМП, ДКМП, РКМП.

Идиопатическая ГКМП – это гетерогенное заболевание миокарда с разнообразными клиническими проявлениями и отсутствием таковых, болеют мужчины и женщины всех возрастных групп от младенцев до лиц пожилого и старческого возраста.

Важно отметить, что пациенты с генотипом (+), могут иметь фенотип (–), т.е. бессимптомное носительство или «субклиническая ГКМП». При семейном обследовании сегодня обращают внимание на набор «малых» признаков у членов семьи пробанда:

- Пограничная толщина стенок ЛЖ или начальная диастолическая дисфункция, синоатриальные (СА), атриоventрикулярные (АВ) блокады, внутрижелудочковые [блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ)], желудочковые нарушения ритма (ЖНР);
- Отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ; вольтажные показатели ГЛЖ при нормальной толщине стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ);
- Аномалии клапанного аппарата (атопия, повышенная трабекулярность, удлинённые, миксоматозные створки, крипты в миокарде и т.д.).

Наличие малых аномалий сердца у родственников первой линии родства может в ряде случаев предсказывать носительство мутации [11].

Генетическое тестирование проводится для установления окончательного диагноза и используется для выявления заболевших родственников в семьях с известной ГКМП (класс I, уровень доказательности В). Основным вызовом для клиницистов является ранняя диагностика (на доклинической стадии) заболевания у членов семьи пробанда и своевременная, этиопатогенетическая терапия. Классификация MOGE(s) – это шаг в направлении, который обеспечивает способ трансляции формализованной информации о фенотипе и генотипе пациентов.

Например, $M_{E(H)}O_HG_{AD}E_{G-MYH7[p.Arg403Glu]}S_{A-1}$ обозначает морфофункциональный фенотип (M): «ранняя» (E) гипертрофическая (H) КМП, обусловленная мутацией в гене MYH7[p.Arg403Glu].

Генетическое тестирование на ГКМП или на другие причины необъяснимой ГЛЖ рекомендовано пациентам с атипичной клинической картиной ГКМП и в случаях, когда другое генетическое заболевание может быть причиной (класс I, уровень доказательности В). Фенотипические проявления КМП часто зависят от влияния генов-модификаторов, возраста, пола, коморбидности, факторов среды [12–19].

Взрослые пациенты с семейной ГКМП и установленной патогенной мутацией имеют более высокий риск неблагоприятных исходов [нефатальных инсультов, инфарктов, прогрессии хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III или IV функционального класса (ФК), ВСС] по сравнению с пациентами с ГКМП без семейного анамнеза, у которых мутация не обнаружена [20].

Исследования показывали, что присутствие более одной мутации саркомера (две, три и более) при ГКМП увеличивает тяжесть течения заболевания и риск ВСС [21, 22].

Контактная информация:

Гудкова Александра Яковлевна – д.м.н., зав. лаб. кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, тел.: 8(911)904-77-28, e-mail: alexagood-1954@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0156-8821

Сведения об авторах:

Стрельцова Анна Алексеевна – врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Костарева Анна Александровна – к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9349-6257

ВСС может быть первым и единственным симптомом в первую очередь у молодых бессимптомных пациентов <35 лет (включая спортсменов). ГКМП – одна из ведущих причин ВСС.

Известно, что наибольшей предсказательной ценностью обладают следующие факторы риска (ФР): молодой возраст, синкопальные состояния, семейный анамнез ВСС, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, выявляемые при суточном мониторинге ЭКГ, размер левого предсердия, величина градиента давления в выходном отделе ЛЖ. При физической нагрузке около 25% пациентов с ГКМП имеют аномальную реакцию артериального давления (АД), которая определяется либо как повышение, либо как понижение АД более чем на 20 мм рт. ст. Этот показатель является неблагоприятным прогностическим фактором [8].

Факторы риска ВСС, показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики, определяемые в отношении молодых пациентов, четко не регламентированы для пациентов моложе 16 и старше 80 лет, а также при наличии фенокопий ГКМП, ГЛЖ у спортсменов [23].

Европейским обществом кардиологов в 2014 г. разработаны рекомендации по лечению идиопатической ГКМП, а в 2016 г. – отечественные рекомендации, в которых подробно освещены основные аспекты этиологии, патогенеза и врачебной тактики при идиопатической ГКМП, а именно основу фармакотерапии составляют препараты с отрицательным инотропным действием: бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), дигопирамид (ритмилен) [8, 24]. Для нарушений сердечного ритма используется также амиодарон и соталол.

Полезное влияние бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов (верапамил) на клинический результат у пациентов с бессимптомным течением ГКМП не доказано: класс IIa, уровень доказательности C. Однако некоторые пациенты, самостоятельно определяющие себя как не имеющие симптомов, могут субъективно чувствовать улучшение от низких доз бета-блокаторов (например, 2,5 мг бисопролола один раз в сутки), особенно при нагрузке и после приема пищи. Лечение следует предлагать в виде короткой (2–3 мес) пробной терапии, после которой каждый пациент может решить, нужно ли продолжать ее. Должен быть решен вопрос об отличии истинного отсутствия симптомов от адаптации за счет образа жизни, путем проведения теста с максимальной переносимой физической нагрузкой и оценки биомаркеров ХСН в динамике.

Симптомные пациенты. Бета-блокаторы рекомендуются для лечения симптомов (стенокардии или одышки) у взрослых пациентов с обструктивной или неструктивной ГКМП, но их следует использовать с осторожностью при наличии синусовой брадикардии или тяжелых нарушениях проводимости (класс I, уровень доказательности B). Предпочтение отдается БАБ без внутренней симпатомиметической активности.

Назначение верапамила (изначально в низких дозах, возможна титрация до 480 мг/сут) рекомендовано для лечения симптомов (стенокардия, одышка) у пациентов с обструктивной или неструктивной ГКМП, которые не отвечают на терапию бета-блокаторами или имеют побочные эффекты, или противопоказания к БАБ (класс I, уровень доказательности B).

У пациентов, не отвечающих на монотерапию бета-блокаторами или верапамилем, целесообразна комбинация дигопирамида с бета-блокаторами или верапамилем для лечения обструктивной ГКМП (класс IIa, уровень доказательности B).

Таблица 1. Перспективные подходы для фармакологического воздействия в лечении ГКМП

Стратегия	Препараты	Название
Уменьшение саркомерной чувствительности к кальцию	Ингибиторы кальциевых каналов L-типа	Дилтиазем
	Ингибиторы поздних натриевых каналов	Ранолазин Элеклазин
Аллостерическое ингибирование кардиального миозина	Молекулярные ингибиторы АТФазы миозина	МУК-461
Миокардиальная метаболическая модуляция	Антиоксиданты	N-ацетилцистеин (НАС)
	Ингибиторы карнитин-пальмитотрансферазы	Перхексиллин
Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Кандесартан Лозартан

Лекарственные препараты, традиционно применяемые в терапии ГКМП, являются средствами с отрицательным инотропным действием и направлены на купирование или облегчение симптоматики.

В настоящее время активно разрабатываются новые специфичные для данного заболевания подходы к лекарственной терапии ГКМП.

В статье D.J. Philipson, E.C. De Pasquale и соавт. систематизированы современные экспериментальные стратегии медикаментозной терапии ГКМП [25]. Новейшие перспективные подходы для фармакологического воздействия отражены в табл. 1.

Уменьшение саркомерной чувствительности к кальцию

Дизрегуляция в передаче сигнала по кальциевым каналам в миоците миокарда играет крайне важную роль в патофизиологии ГКМП: вносит свой вклад в развитие как диастолической дисфункции, так и аритмогенности, часто предшествует гипертрофии и началу симптомов у пациентов с ГКМП [25].

В исследовании C. Semsarian, I. Ahmad и соавт. раннее назначение **дилтиазема, ингибитора кальциевых каналов L-типа**, у αMHC^{403/+} мышей с пре-гипертрофией (носителей Arg403Gln миссенс-мутации тяжелой цепи кардиального альфа-миозина) препятствовало развитию гипертрофии и способствовало улучшению сократительной способности миокарда [26]. Авторы высказали гипотезу, что дилтиазем, путем блокирования кальциевых каналов L-типа до развития ГКМП-фенотипа, предотвращает захват кальция в мутантном саркомере, таким образом останавливая прогрессирование патологической гипертрофии.

Полученные данные применены у носителей саркомерных мутаций с пре-гипертрофией в двойном слепом, плацебо-контролируемом пилотном исследовании C.Y. Ho, N.K. Lakdawala и соавт., опубликованном в 2015 г. В исследовании включено 38 носителей саркомерных мутаций (средний возраст 15,8 года) без признаков ГЛЖ (генотип+/гипертрофия–).

Первая группа ($n=18$) получала терапию дилтиаземом (360 мг/день), группа контроля ($n=20$) – плацебо. Длительность терапии составила 12–42 мес (в среднем 25 мес). По сравнению с контрольной группой у носителей МУВРС3 мутации, получающих дилтиазем ($n=12$), обнаружены значительно меньший рост толщины стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ и меньший индекс массы ЛЖ, измеряемый при МРТ, а также улучшение давления наполнения ЛЖ, иллюстрируемое снижением отношения E/E' [27].

Использование дилтиазема в качестве агента, модифицирующего заболевание, может потенциально изменять аномальный внутриклеточный обмен ионов кальция и последующую экспрессию фенотипа ГКМП. Для дальнейшего изучения роли дилтиазема необходимы дополнительные клинические исследования [25].

Поздний натриевый ток также является аномальным при ГКМП, а поддержание внутриклеточных уровней натрия является решающим для метаболизма кальция. Поэтому, по мнению R.M. Cooper, C.E. Raphael и соавт., ингибирование позднего натриевого тока является ключевой задачей медикаментозной терапии [28].

Ранолазин, ингибитор поздних натриевых каналов, в последнее время используется в качестве антиангинального препарата. Механизмом его действия является ингибирование саркомерной миграции натрия и повышение оттока кальция посредством натрий-кальциевого обменника. Целью R. Coppini, C. Ferrantini и соавт. являлось исследование электромеханического профиля кардиомиоцитов, выделенных у 26 пациентов с ГКМП после миоэктоми. Используя метод фиксации потенциала (пэтч-кламп) и изучения внутриклеточного уровня кальция, авторы проводили сравнение с электромеханическим профилем кардиомиоцитов пациентов без гипертрофии (контрольная группа). По результатам данной работы ранолазин при применении на кардиомиоцитах *in vitro*, изолированных у пациентов с ГКМП (в концентрации 10 μ моль/л), продемонстрировал способность укорачивать продолжительность потенциала действия, снижать раннюю постдеполяризацию, улучшать сократимость и диастолическую функцию миокарда. При этом значимого эффекта на электромеханический профиль и сократимость кардиомиоцитов без гипертрофии (контроль) при применении ранолазина не наблюдалось [29]. Ранее в исследовании J.D. Lovelock, M.M. Monasky и соавт. показано, что ранолазин улучшает показатели диастолической дисфункции на модели DOCA-солевой гипертензивной мыши путем модуляции миофиламентной чувствительности к кальцию [30].

Похожие перспективные результаты получены на ГКМП модели трансгенной мыши, экспрессирующей мутацию R92Q тропонина Т, в работе R. Coppini, C. Ferrantini и соавт. [31]. У 12-месячной R92Q мыши мужского пола ранолазин в терапевтической концентрации в плазме предотвращал развитие ГКМП-ассоциированного кардиального фенотипа, включающего утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП), уменьшение объема ЛЖ, гиперсократимость ЛЖ, диастолическую дисфункцию, увеличение левого предсердия и фиброз ЛЖ.

F. Flenner, F.W. Friedrich и соавт. предполагают, что способность ранолазина улучшать толерантность к физической нагрузке (ФН) на ГКМП модели *Murbp3 knock-in* мыши связана не с блокадой позднего натриевого тока, а скорее со свойствами ранолазина как бета-блокатора и его возможным незначительным эффектом десенситизации миофиламентов к кальцию [32].

Целью открытого одноцентрового пилотного исследования (RHYME), опубликованного J.L. Gentry, R.J. Mentz

и соавт. в 2016 г. было определение эффективности ранолазина в лечении ангинозных болей и одышки у 11 пациентов старшего возраста (средний возраст $62,3 \pm 8,16$ года) с ГКМП. По их данным, регулярное применение ранолазина в течение 2 мес в дозировке 500–1000 мг 2 раза в день привело к значительному облегчению стенокардии и симптомов сердечной недостаточности (СН), а также улучшению качества жизни симптомных пациентов с ГКМП [33].

В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании RESTYLE-НСМ (I. Olivetto, P.G. Camici и соавт., 2018 г.) изучалось влияние ранолазина на облегчение симптомов, улучшение переносимости ФН (по показателю пикового потребления кислорода при кардиопульмональном тесте), показатели диастолической функции у пациентов с ГКМП. В исследование включено 80 пациентов (средний возраст 53 ± 14 лет) с неструктурной формой ГКМП: 40 из них принимали ранолазин в дозировке 1000 мг 2 раза в день, а 40 – плацебо. По самым последним данным, опубликованным в январе 2018 г., применение ранолазина в течение 5 мес не привело к значимому улучшению переносимости ФН, показателей диастолической функции, уменьшению качества жизни у пациентов с неструктурной формой ГКМП по сравнению с группой плацебо. Существенных различий с группой плацебо по данным параметрам не выявлено. Прием ранолазина достоверно ассоциирован со снижением количества желудочковых экстрасистол по результатам суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ). Лекарственный препарат продемонстрировал отличные показатели безопасности [34].

В LIBERTY-НСМ, мультицентровом международном исследовании, проводимом Gilead Sciences с 2014 г., осуществлялась оценка эффективности элеклазина – более специфичного и более сильного ингибитора поздних натриевых каналов, чем ранолазин. В исследование включено 172 пациента с ГКМП в возрасте от 18 до 65 лет. По сравнению с плацебо элеклазин улучшал способность переносить ФН у пациентов с ГКМП по результатам кардиопульмонального нагрузочного теста (оценка производилась по показателю пикового потребления кислорода) [35]. К сожалению, в настоящее время исследование LIBERTY-НСМ завершено спонсорами по невыясненным причинам. По мнению D.J. Philipson, E.C. DePasquale и соавт., завершение может быть связано с неспособностью элеклазина достичь первичной конечной точки в параллельном исследовании, проводимом на пациентах с III типом удлиненного QT синдрома [25]. Однако точная причина завершения неизвестна.

Аллостерическое ингибирование кардиального миозина

В настоящее время известны мутации (как правило, миссенс-мутации тяжелой цепи бета-миозина или регуляторного протеина сМуВР-С), приводящие к характерной «гиперконтрактивности» и диастолической дисфункции кардиомиоцитов при ГКМП, часто предшествующей гипертрофии [25]. Поврежденные компоненты гипердинамического контрактивного механизма при ГКМП – новые перспективные цели терапевтического воздействия.

МУК-461 – малый молекулярный ингибитор АТФазы миозина, снижающий силу и сократительную способность саркомера [25]. Это лекарственное вещество, как было продемонстрировано E.M. Green и соавт., при раннем применении снижает развитие некоторых характерных признаков ГКМП, таких как ГЛЖ, гиперсокращение (выражаемое во фракции укорочения), фиброз на модели мышей, экспресси-

рующих гетерозиготные мутации в тяжелых цепях миозина [36]. Кроме того, доказано J.A. Stern, S. Markova и соавт., что эта же молекула уменьшает переднесистолическое движение передней створки митрального клапана и снижает обструкцию выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) при применении у котов породы Мейн-кун/смешанных пород с наследственной обструктивной ГКМП [37].

Открытое пилотное исследование PIONEER-HCM, посвященное оценке эффективности, фармакокинетики, фармакодинамики МУК-461 у лиц в возрасте 18–70 лет с обструктивной ГКМП и ХСН II ФК и выше (NYHA; $n=21$), стартовавшее в 2016 г., в настоящее время проходят фазу II. Безопасность применения этой терапии у людей тщательно изучается [38].

Миокардиальная метаболическая модуляция. В основе развития фармакологического направления метаболической модуляции лежит гипотеза «энергетического истощения» [25]. Так, по данным J.G. Crilleu, E.A. Boehm, у пациентов с ГКМП отношение сердечного фосфокреатинина к АТФ (отношение PCr/ATP – измерение энергетиче-

ского статуса сердечной мышцы) снижено вплоть до 30% независимо от наличия гипертрофии, тем самым подтверждая наличие энергетического дефицита [39]. При этом «энергетическое истощение» как спроса, так и потребления является первичным процессом, возникающим у пациентов без гипертрофии (состояние «пре-гипертрофии») и приводящим к гипертрофии, а не являющимся ее следствием. Несовпадение между энергетическим спросом кардиомиоцитов и потреблением приводит к появлению активных форм кислорода, запускающих S-глутатионирование сМУВР-С [25]. В исследованиях T. Wilder, D.M. Ryba и соавт., проводившихся на ГКМП-трансгенной модели мышей [тропомозиновые (Tm-E180G) мыши], и R. Lombardi, G. Rodriguez и соавт. – на ГКМП-трансгенной модели кроликов тяжелых цепей бета-миозина (MHC Q403), доказано, что назначение предшественника глутатиона, N-ацетилцистеина (NAC), снижает уровни глутатионированных миофиламентов с нейтрализацией повышенной чувствительности миофиламентов к кальцию, диастолической дисфункции, гипертрофии миоцитов и фиброза [40, 41].

Таблица 2. Перспективные направления, разработанные за последнее время в терапии ГКМП (из статьи D.J. Philipson и соавт. от 2017 г. [25])

Терапия	Цель	Механизм действия	Преclinical исследования	Клинические исследования
Фармакологические препараты				
Дилтиазем	L-тип кальциевых каналов	Ингибирует миграцию саркомерного кальция	Уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов у трансгенных мышей [26]	Предотвращение гипертрофии и диастолической дисфункции у носителей MYВРС3 мутаций [27]
Ранолазин	Поздние натриевые каналы	Ингибирует саркомерную миграцию натрия и повышает отток кальция посредством натрий-кальциевого обменника	Снижает аритмогенность кардиомиоцитов и диастолическую дисфункцию в септальных изолятах у пациентов с ГКМП [29]	1. Пилотное исследование RHYME: улучшение симптомов [33] и 2. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RESTYLE-HCM [34]
Элеклазин			–	Рандомизированное контролируемое исследование LIB-ERTY-HCM [35] завершено
МУК-461	Аденозин трифосфатаза (АТФаза) миозина		Снижение сократительной способности и предотвращение развития гипертрофии и фиброза у трансгенных мышей [36]	Фаза II рандомизированного контролируемого исследования PIONEER-HCM в процессе реализации [38]
НАС (N-ацетилцистеин)	Глутатионированные протеины саркомера	Антиоксидант	Изменяет чувствительность к кальцию, вызывает регресс гипертрофии, диастолической дисфункции и фиброза у трансгенных мышей/кроликов [40, 41]	Фаза I рандомизированного контролируемого исследования HALT в процессе реализации [42]
Перхексиллин	Ингибирует митохондриальный захват и метаболизм свободных жирных кислот	Сдвигает клеточный метаболизм в сторону более энергосберегающих углеводов	–	1. Улучшение диастолической дисфункции и симптоматики в пилотном рандомизированном исследовании [43] и 2. Фаза III рандомизированного контролируемого исследования в процессе реализации [44]
Блокатор ангиотензиновых рецепторов II	Ангиотензин II рецептор	Снижает продукцию трофических факторов ренин-ангиотензин-альдостеронового пути	Предотвращает развитие гипертрофии и фиброза у трансгенных мышей	1. Рандомизированное контролируемое исследование IN-HERIT – без эффекта [49, 50] 2. Фаза II рандомизированного контролируемого исследования VANISH в процессе реализации [51]

Пилотное исследование HALT, стартовавшее в 2012 г., посвященное оценке переносимости пероральных форм НАС, а также способности изменять показатели массы и функции миокарда у пациентов с ГКМП и мутациями в генах саркомерных белков в возрасте от 18 лет и старше, в настоящее время проходит I фазу [42].

Другим веществом, предположительно способным модулировать метаболизм миокарда, является **перхексиллин** – ингибитор карнитин-пальмитотрансфераз. Он ингибирует митохондриальный захват и утилизацию свободных жирных кислот, повышая эффективность использования энергии миокардом [25]. Способность перхексиллина корректировать состояние «энергетического истощения» саркомера была изучена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании K. Abozguia, P. Elliott и соавт. В исследование включено 46 пациентов (средний возраст $55 \pm 0,26$ года) с необструктивной формой ГКМП. Из них 24 пациента принимали перхексиллин (100 мг/день), 22 – плацебо. У пациентов, получающих перхексиллин, отмечалось улучшение отношения PCr/ATP (измеряемое P31 магнитной резонансной спектроскопией) и уменьшение симптомов СН [43]. В настоящее время мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для апробации эффективности, безопасности и переносимости перхексиллина у пациентов с ГКМП и умеренной/тяжелой ХСН, стартовавшее в 2015 г., проходит фазу III [44].

Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Характерными патологическими особенностями ГКМП являются гипертрофия миоцитов и интерстициальный фиброз. Считается, что эти процессы опосредованы повышением кардиальных трофических факторов, включая ангиотензин II и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). Прогрессирование гипертрофии и фиброза ассоциировано с ухудшением диастолической функции, повышением градиента ВТЛЖ, ухудшением функционального класса СН (NYHA), более высокой частотой ВСС [25].

В работах D.S. Lim, S. Lutucuta и соавт. на ГКМП модели трансгенных мышей с мутацией кардиального тропонина T [cTnT-Q(92)] и P. Teekakirikul, S. Eminaga и соавт. на ГКМП трансгенной модели мышей с Arg719Tpp мутацией в гене тяжелой цепи кардиального α -миозина (α -MHC^{719/4}) показано, что применение лозартана или TGF- β нейтрализующих антител предотвращает развитие гипертрофии и фиброза, однако без возможности регресса данных патологических процессов [45, 46]. В исследовании T. Yamazaki, J.I. Suzuki и соавт. в 2007 г. у группы пациентов с необструктивной ГКМП ($n=19$), а также в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CHANCE M. Penicka, P. Gregor и соавт. в 2009 г. у группы пациентов с ГКМП продемонстрировали значительное снижение массы ЛЖ после применения лозартана и кандесартана соответственно по сравнению с плацебо [47, 48].

Тем не менее использование лозартана в течение 12 мес в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании INHERIT (по данным A. Axelsson, K. Iversen и соавт. от 2015, 2016 г.) не показало значимых различий в массе ЛЖ, диастолической и систолической функции у пациентов с ГКМП старше 18 лет ($n=130$) по сравнению с плацебо [49, 50].

В настоящее время фаза II мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VANISH, стартовавшего в 2013 г., находится в процессе реализации [51]. Данная работа посвящена изучению влияния валсартана на «эволюцию» заболевания у 2 групп пациентов ($n=150$): I группу составляют пациенты с необструктивной формой ГКМП и ХСН I–II ФК (NYHA) в возрасте от 8 до 45 лет; II группу – лица в доклинической стадии ГКМП в возрасте от 10 до 25 лет. Результаты исследования – в процессе работы.

Новые стратегии в терапии ГКМП подробно описаны в **табл. 2**.

В последние годы появилась гипотеза, что циркулирующие микроРНК могут представлять новый класс маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы. Процесс ремоделирования миокарда включает изменения в структуре, размерах, форме и массе миокарда на макроструктурном и клеточном уровнях. Показано, что микроРНК могут индуцировать или, наоборот, подавлять гипертрофию и фиброз миокарда. С выраженностью гипертрофии и фиброза при ГКМП ассоциированы тяжесть нарушений сердечного ритма, диастолической дисфункции, СН [52]. Появились предпосылки для разработки терапевтических стратегий, направленных на лечение ХСН с использованием антагонистов микроРНК и имитаторов-микроРНК [53, 54].

Заключение

Таким образом, ГКМП на современном этапе – это генетически обусловленное заболевание, прогноз которого во многом определяется совокупностью потенциально немодифицируемых факторов (генетические детерминанты, возраст манифестации клинических проявлений, гендерные различия). Тем не менее фармакологическая терапия играет очень важную роль в купировании симптомов, улучшении качества жизни и снижении риска осложнений, связанных с заболеванием. Основные цели фармакологической терапии при ГКМП включают контроль симптомов и ограничение физической нагрузки, устранение внутрижелудочковых градиентов, лечение дисфункции ЛЖ и СН, контроль фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий и предотвращение кардиоэмболических осложнений.

Идентификация новых терапевтических мишеней и увеличение числа фармакологических исследований по ГКМП, которые несут перспективы для модулирования развития заболевания или исхода у пациентов с ГКМП – новые задачи будущего.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart J.* 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm 342
- Biology Interdisciplinary Working Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention.

- Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.1742877
3. Maron BJ. The 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies is the gold standard. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1(1):72-76. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770826
 4. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J American College of Cardiology*. 2013;62(22):2046-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644
 5. Denoix PF. Nomenclature des cancers. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*. 1944;69-73.
 6. James D, Brierley, Mary K, Gospodarowicz, Christian Wittekind. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth edition. Union for International Cancer Control. 2017
 7. Agarwal A, Yousefzai R, Jan MF, Cho C, Shetabi K, Bush M, Khandheria BK, Paterick TE, Treiber S, Sra J, Werner P, Allaqaband S, Bajwa T, Tajik AJ. Clinical application of WHF-MOGE(S) classification for hypertrophic cardiomyopathy. *Global Heart*. 2015;10(3):209-19. doi: 10.1016/j.ghert. 2015.01.001
 8. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 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). *European Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu 284
 9. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am College of Cardiology*. 2015;65(12):1249-54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01. 019
 10. Lopes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. *Heart*. 2013;99(24):1800-11. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303939
 11. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):749-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
 12. Wang P, Zou Y, Fu C, Zhou X, Hui R. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;329(2):796-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.02.004
 13. Marian AJ. Modifier genes for hypertrophic cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology*. 2002;17(3):242-52. doi: 10.1097/00001573-200205000-00006
 14. Brugada R, Kelsey W, Lechin M, Zhao G, Yu Q.T, Zoghbi W, Quinones M, Elstein E, Omran A, Rakowski H, Wigle D, Liew CC, Sole M, Roberts R, Marian AJ. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investigative Medicine*. 1997;45(9):542-51.
 15. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*. 2002;11(20):2499-506. doi: 10.1093/hmg/11.20.2499
 16. Dimitrow PP, Czarnecka D, Jaszcz KK, Dubiel JS. Sex differences in age at onset of symptoms in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovascular Risk*. 1997;4(1):33-5. doi: 10.1097/00043798-199702000-00006
 17. Lin CL, Chiang CW, Shaw CK, Chu PH, Chang CJ, Ko YL. Gender differences in the presentation of adult obstructive hypertrophic cardiomyopathy with resting gradient: a study of 122 patients. *Japanese Circulation J*. 1999;63(11):859-64. doi: 10.1253/jcj.63.859
 18. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Doi YL. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. *J Cardiology*. 2010;56(3):314-9. doi: 10.1016/j.jcc.2010.07.004
 19. Полякова А.А., Гудкова А.Я., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н., Козленок А.В., Пыко С.А., Костарева А.А., Шлякто Е.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):29-40 [Poliakova AA, Gudkova AY, Krutikov AN, Semernin EN, Kozlenok AV, Pyko SA, Kostareva AA, Shlyakhto EN. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):29-40 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40
 20. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, Puranik R, Briffa T, Atherton JJ, Driscoll T, Semsarian C. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(2). doi: 10.1161/CIRC GENETICS.116.001620
 21. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(2):182-90. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.836478
 22. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, Torricelli F, Yeates L, Cecchi F, Ackerman MJ, Olivetto I. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am College of Cardiology*. 2010;55(14):1444-53. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.062
 23. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RH, Udelson JE, Garberich RF, Lesser JR, Appelbaum E, Manning WJ, Maron MS. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy \geq 60 years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.136085
 24. Агеев Ф.Т, Габрусенко С.А, Постнов А.Ю, Акчурин Р.С, Смирнова М.Д, Карпов Р.С, Шапошник И.И, Лопатин Ю.М, Барбараш О.Л, Галевич А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Кардиологический вестник*. 2016;1:3-22 [Ageev PhT, Gabrusenko SA, Postnov AY, Akchurin RS, Smirnova MD, Karpov RS, Shaposhnik, LopatinYuM, Barbarash OL, Galyavich AS. National clinical guideline on diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;1:3-22 (In Russ.)].
 25. Philipson DJ, DePasquale EC, Yang EH, Baas AS. Emerging pharmacologic and structural therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(6):879-88. doi: 10.1007/s10741-017-9648-x
 26. Semsarian C, Ahmad I, Giewat M, Georgakopoulos D, Schmitt JP, McConnell BK, Reiken S, Mende U, Marks AR, Kass DA, Seidman CE, Seidman JG. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model. *J Clinical Investigation*. 2002;109(8):1013-20. doi: 10.1172/JCI200214677
 27. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, Lipshultz SE, Sparks E, Abbasi SA, Kwong RY, Antman EM, Semsarian C, González A, López B, Diez J, Orav EJ, Colan SD, Seidman CE. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(2):180-8. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.003
 28. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Canadian J Cardiology*. 2017;33(10):1254-65. doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.007
 29. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, Fan P, Del Lungo M, Stillitano F, Sartiani L, Tosi B, Suffredini S, Tesi C, Yacoub M, Olivetto I, Belardinelli L, Poggesi C, Cerbai E, Mugelli A. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127(5):575-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112. 134932
 30. Lovelock JD, Monasky MM, Jeong EM, Lardin HA, Liu H, Patel BG, Taglieri DM, Gu L, Kumar P, Pokhrel N, Zeng D, Belardinelli L, Sorensen D, Solaro RJ, Dudley SC Jr. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity. *Circulation Research*. 2012;110(6):841-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258251
 31. Coppini R, Mazzoni L, Ferrantini C, Gentile F, Pioner JM, Laurino A, Santini L, Bargelli V, Rotellini M, Bartolucci G, Crocini C, Sacconi L, Tesi C, Belardinelli L, Tardiff J, Mugelli A, Olivetto I, Cerbai E, Poggesi C. Ranolazine Prevents Phenotype Development in a Mouse Model

- of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Heart Failure*. 2017;10(3). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003565
32. Flenner F, Friedrich FW, Ungeheuer N, Christ T, Geertz B, Reischmann S, Wagner S, Stathopoulou K, Söhren KD, Weinberger F, Schwedhelm E, Cuello F, Maier LS, Eschenhagen T, Carrier L. Ranolazine antagonizes catecholamine-induced dysfunction in isolated cardiomyocytes, but lacks long-term therapeutic effects in vivo in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2016;109(1):90-102. doi: 10.1093/cvr/cvv247
 33. Gentry JL, 3rd, Mentz RJ, Hurdle M, Wang A. Ranolazine for Treatment of Angina or Dyspnea in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients (RHyme). *J Am College of Cardiology*. 2016;68(16):1815-7. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.758
 34. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, Rapezzi C, Patten M, Climent V, Sinagra G, Tomberli B, Marin F, Ehlermann P, Maier LS, Fornaro A, Jacobshagen C, Ganau A, Moretti L, Hernandez Madrid A, Coppini R, Reggiardo G, Poggesi C, Fattiroli F, Belardinelli L, Gensini G, Mugelli A. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation Heart Failure*. 2018;11:e004124. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124
 35. Gilead Sciences (2014). Effect of eleclazine (GS-6615) on exercise capacity in subjects with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (LIBERTY-HCM). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02291237>
 36. Green EM, Wakimoto H, Anderson, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, Henze M, Kawas R, Oslob JD, Rodriguez HM, Song Y, Wan W, Leinwand LA, Spudich JA, McDowell RS, Seidman JG, Seidman CE. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*. 2016;351(6273):617-21. doi: 10.1126/science.aad3456
 37. Stern JA, Markova S, Ueda Y, Kim JB, Pascoe PJ, Evanchik MJ, Green EM, Harris SP. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168407. doi: 10.1371/journal.pone.0168407
 38. MyoKardia Inc. (2016). A Phase 2 Open-label Pilot Study Evaluating MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction (PIONEER-HCM). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02842242>
 39. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, McKenna WJ, Ostman-Smith I, Clarke K, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am College of Cardiology*. 2003;41(10):1776-82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)03009-7
 40. Wilder T, Ryba DM, Wiecek DF, Wolska BM, Solaro RJ. N-acetylcysteine reverses diastolic dysfunction and hypertrophy in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309(10):H1720-30. doi: 10.1152/ajpheart.00339.2015
 41. Lombardi R, Rodriguez G, Chen SN, Ripplinger CM, Li W, Chen J, Willerson JT, Betocchi S, Wickline SA, Efimov IR, Marian AJ. Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation*. 2009;119(10):1398-407. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790501
 42. Marian AJ. The University of Texas Health Science Centre, Houston (2012). Hypertrophic regression with N-Acetylcysteine in HCM (HALT). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537926>
 43. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, Maher AR, Kaur K, Taylor J, Henning A, Ashrafian H, Watkins H, Frenneaux M. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;122(16):1562-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934059
 44. Heart Metabolics Limited (2015). Efficacy, safety, and tolerability of perhexiline in subjects with hypertrophic cardiomyopathy and heart failure. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431221>
 45. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(6):789-92. doi: 10.1161/01.cir.103.6.789
 46. Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Naylor M, Konno T, Gorham JM, Wolf CM, Kim JB, Schmitt JP, Molkenkin JD, Norris RA, Tager AM, Hoffman SR, Markwald RR, Seidman CE, Seidman JG. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires TGF- β . *J Clinical Investigation*. 2010;120(10):3520-9. doi: 10.1172/JCI42028DS1
 47. Yamazaki T, Suzuki J-I, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto-Sekine Y, Ohtomo K, Nagai R. A new therapeutic strategy for hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy in humans. A randomized and prospective study with an angiotensin II receptor blocker. *International Heart J*. 2007;48(6):715-24. doi: 10.1536/ihj.48.715
 48. Penicka M, Gregor P, Kerekes R, et al. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Molecular Diagnostics*. 2009;11(1):35-41. doi: 10.2353/jmoldx.2009.080082
 49. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, Ho CY, Havndrup O, Kofoed KF, Norsk J, Jensen M, Bundgaard H. Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy—a randomised clinical trial. *Heart*. 2016;102(4):285-91. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308343
 50. Axelsson A, Iversen K, Vejlstrup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, Ahtarovski K, Corell P, Havndrup O, Jensen M, Bundgaard H. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015;3(2):123-31. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70241-4
 51. New England Research Institutes (2013). Valsartan for attenuating disease evolution in early sarcomeric HCM (VANISH). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912534>
 52. Fang L, Ellims AH, Moore XL, White DA, Taylor AJ, Chin-Dusting J, Dart AM. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Translational Medicine*. 2015;13:314. doi: 10.1186/s12967-015-0672-0
 53. Kim JO, Song DW, Kwon EJ, Hong SE, Song HK, Min CK, Kim DH. MiR-185 plays an anti-hypertrophic role in the heart via multiple targets in the calcium-signaling pathways. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122509. doi: 10.1371/journal.pone.0122509
 54. Wei L, Yuan M, Zhou R, Bai Q, Zhang W, Zhang M, Huang Y, Shi L. MicroRNA-101 inhibits rat cardiac hypertrophy by targeting Rab1a. *J Cardiovascular Pharmacology*. 2015;65(4):357-63. doi: 10.1097/FJC.000000000000203

Поступила 30.03.2018