

20251863872

МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ бр. 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14, 10/15, 61/15, 154/15, 192/15, 17/16, 37/16 и 20/19 и „Службен весник на Република Северна Македонија“ бр. 101/19, 153/19, 180/19, 275/19, 77/21, 122/21, 178/21, 150/22, 236/22, 199/23, 236/23, 263/23, 30/24, 74/24 и 170/24), министерот за здравство донесе

УПАТСТВО ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ЗА ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО ФАМИЛИЈАРНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностицирање, лекување и следење на пациентите со фамилијарна амилоидна полиневропатија.

Член 2

Начинот на дијагностицирање, лекување и следење на пациентите со фамилијарна амилоидна полиневропатија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност за дијагностицирање, лекување и следење на пациентите со фамилијарна амилоидна полиневропатија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Северна Македонија“.

Бр. 10-8919/1
4 септември 2025 година
Скопје

Министер,
Азир Алиу, с.р.

**ДИЈАГНОЗА, ЛЕКУВАЊЕ И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО
ФАМИЛИЈАРНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЈА**

1. Вовед
2. Дијагноза
3. Проценка и евалуација на пациентите
4. Препораки за третман
5. Прогноза

1. ВОВЕД

Фамилијарна амилоидна полиневропатија (ФАП) е ретка, наследна невродегенеративна болест предизвикана од мутации во TTR (транстиретин) генот, кои доведуваат до продукција на изменети TTR протеини во црниот дроб (носачи на витаминот А и тироксин). Како резултат на нивното погрешно свиткување се формираат фибрили (протеински нишки) кои се таложат како амилоидни депозити во различни ткива, мултисистемски со последично најизразено таложување на амилоидни наслаги во периферните нерви и срцето, што резултира со прогресивна невропатија и кардиомиопатија.

Во зависност од фенотипската преминација и доминантната клиничка експресија (верифицирана со дијагностичките алатки) се препознава како полиневропатија (позната како фамилијарна амилоидна полиневропатија-АТТР-ФАП) или како кардиомиопатија (позната како фамилијарна амилоидна кардиомиопатија-АТТР-КМ). Кај поголемиот број на пациенти се регистрираат симптоми и знаци на обете нарушувања, односно инволвираноста е на двата системи.

Транстиретин амилоидна полиневропатија клинички се манифестира почетно со билатерален карпал тунел и последователна прогресивна сензорна и моторна полиневропатија и автономна невропатија (гастроинтестинални манифестации).

Транстиретин амилоидна кардиомиопатија клинички се манифестира со карактеристики на срцева слабост и сочувана ејекциона фракција, хипертрофија на левата комора, аритмии, автономна манифестација (ортостатска хипотензија) односно со знаци на хипертрофична/инфилтративна кардиомиопатија.

Фамилијарната амилоидна полиневропатија (ФАП) е прогресивна и потенцијално фатална болест, но прогнозата значително варира во зависност од мутацијата, возраста на почетокот на симптомите и достапноста на третманот. Со воведувањето на нови терапии, прогнозата денес е многу подобра отколку во минатото.

2. ДИЈАГНОЗА

- **Генетско тестирање:** Потврда на мутација во TTR генот. Генетско тестирање (секвенционирање на TTR генот) и генетско советување се изведува во лабораторијата за генетско тестирање во Македонската академија на науки и уметности (МАНУ), при што се добива потврда или отфрлање за постоење на мутација на TTR генот. Доколку е резултатот позитивен за присуство на фамилијарна наследна форма на АТТР се дава совет за генетско тестирање на членовите на фамилијата.

Во Република Северна Македонија до сега се детектирани 2 типа на патогена варијанта на генот за TTR:

- ✓ **Glu89Gln** (македонска националност, има ендемски карактер во источниот дел на РСМ кон границата со Република Бугарија),
- ✓ **Phe33Val** (албанска националност, во западниот дел на земјата кон границата со Република Косово).
- **Биопсија (на нерв, срце, бубрег):** Потврда на амилоидни наслаги (помалку се применува како алатка заради можностите со генетското тестирање и инвазивноста на процедурата),
- **Невролошки преглед и испитувања:** Електромиографија (ЕМГ), тест на спроводливост на нервите и судоскен.
- **Кардиолошки преглед и испитувања:** Лабораториски анализи, ехокардиографија (ЕХО), срцева сцинтиграфија со коскен трасер^{99m}Tc-PYP и срцева магнетна резонанца.

Висока суспекцијата за пациент со фамилијарна амилоидна полиневропатија започнува со детектирање на следните параметри:

- ✓ Позитивна фамилијарна анамнеза кај еден од родителите со позитивна историја за срцеви проблеми придружени со тешкотии при одење и/или инвалидност;
- ✓ Потекло од ендемски регион во Република Северна Македонија (доминантно од источниот дел на земјата);
- ✓ Обостран карпал тунел синдром (опериран или постоечки), лумбална спинална стеноза, хипотензија или хипертензија во минатото која станала хипотензија;

✓ Симптоми: замор, диспнеа, нетолеранција на напор, срцебиење, вртоглавица, неволен губиток на телесна тежина, вкочанетост, трпнење и губиток на осетот во прстите на стопалата (обострано и симетрично со влошување во тек на нокта). Доколку ова не се препознае болеста прогредира и се дополнува клиничката слика со мускулна слабост доминантно во долните екстремитети во дистални партии и сензорна дисоцијација што доведува до потешкотии во одржување на рамнотежа и координација. Автономната дисфункција се манифестира со симптоми од типот на ортостатска хипотензија, дијареа и/или опстипација, уринарна ретенција и еректилна дисфункција. Во доцните стадиуми на болеста води до инвалидитет со пречки во одење до степен на самостојно невозможно.

✓ Клинички знаци: (нервен систем) обостран карпал тунел синдром, руптура на тетивата двоглавног (бицепс) мускул, знаци за присутна периферна невропатија (отежната флексија во шаките, болки со парестезии и хипестезии во прстите на рацете и нозете, прстите, редуцирани или отсутни рефлекс, прогресивна мускулна слабост, сензорна атаксија. Како што болеста напредува, се развиваат хипотрофии на дисталните а подоцна и на проксималните мускулни групи со знаци на неврогена лезија, ретко фасцикулации. Зафаќањето на кранијалните нерви е невообичаена клиничка манифестација; (кардиоген систем): хипотензија, отоци на долните екстремитети, брза/бавна или неправилна работа на срцето, аускултаторен наод за аортна валвуларна стеноза.

При позитивни знаци и симптоми, пациентот заради поставена суспекција за Фамилијарна амилоидна полиневропатија се упатува на преглед кај доктор специјалист по кардиологија и доктор специјалист по неврологија.

Невролошка егзаминација и евалуација

Дијагнозата на фамилијарна амилоидна полиневропатија се состои од комбинација на клиничка проценка и невролошки дијагностички тестови со цел да се утврди постоење и изразеност на периферна невропатија.

Клинички наод: Болеста најчесто започнуваат со доминантна невропатија во дисталните партии на рацете и нозете со манифестација на сензорна дисоцијација, болка во прстите на стапалата и автономна дисфункција која е често ран знак на постоење на полиневропатија. Доколку не се дијагностицира и третира во овој стадиум на болеста таа брзо прогредира при што се манифестира со прогресивна мускулна слабост во долните помалку во горните екстремитети, која води до инвалидност од тежок степен.

Невролошката егзаминација и евалуацијата ги содржи следниве испитувања:

1. **Електромионеврографија (ЕМНГ)** со наод за аксонска полиневропатија поназначено на долните екстремитети; карпал тунел синдром обострано (дури и без клиничка манифестација), во понапредната фаза и знаци за сензомоторна полиневропатија.

Во неврогравскиот дел од ЕМНГ можни се следните комбинации на наоди:

- Намалена амплитуда на акцискиот потенцијал на сензитивните нерви со нормална брзина на спроводливост и дистални латенции.
- Нормална амплитуда на акцискиот потенцијал на сензитивните нерви и нормални дистални латенции со намалена брзина на спроводливост.
- Намалена амплитуда на акцискиот потенцијал на сензитивните нерви со намалена брзина на спроводливост со нормални дистални латенции.

Дисталните латенции ретко се пролонгирани, со исклучок на n. medianus, што може да се продолжи до 2 пати над горната граница, дури и без клинички манифестации на карпал тунел синдромот.

2. **Судоскан-судомоторниот тест** е високо - сензитивен, не - инвазивен тест за детекција на автономна невропатија и невропатија на малите влакна. Со овој тест се мери електрохемиската кожна спроводливост и се проценува судомоторна функција (функција на потните жлезди). Корисна е за детектирање на автономна невропатија кај состојби како фамилијарна амилоидна полиневропатија, дијабетес или други видови на невропатии на малите нервни влакна. Постапката е директна стимулација со низок интензитет и обратна јонофореза, како начин за мерење на локалната спроводливост помеѓу хлоридите од потта и никелските електроди на самиот апарат. Електрохемиската спроводливост на кожата на немиелинизираните С-влакна, се пресметува во microSiemens (μS). За нормална болка во нозете се прифаќаат резултати од 67 μS , а при егзем на кожата под 66 μS . Сензитивноста на овој метод при потврдување на нарушената автономна регулација е 80%, додека пак специфичноста е 85%.

3. **Симпатикус кожен одговор** го одразува активирањето на потните жлезди (на дланките и стапалата) како одговор на примената на електричен импулс или силен шум. Кај пациенти со наследна АТТР, амплитудата е намалена или се забележува отсуство на одговор.

4. Поради можноста за генетска потврда на болеста, вообичаено не се потребни дополнителни испитувања од типот на: биопсија на кожа (сензитивен и специфичен тест за дијагноза на амилоидна невропатија); биопсија на нерв (за проценка на депозиција на амилоид во нервно ткиво) која се прави само ако другите методи за докажување на периферна невропатија се инконклузивни;

* лумбална пункција со анализа на цереброспинална течност која е индицирана само во случаи кога е потребна диференцијална дијагноза на невролошки болести и/или инфекции чин што симптоми може да ги имитираат оние на АТТР невропатијата.

Позитивни невролошки знаци и симптоми, позитивен наод на ЕМГ, позитивен наод на Судоскен го упатуваат пациентот на генетско тестирање за АТТР (во Македонската академија за науки и уметности - МАНУ).

Кардиолошка егзаминација и евалуација

1. Електрокардиографија (ЕКГ). Наодот ќе зависи од стадиумот и изразеноста на болеста (кардиомиопатијата).

- Во почетните стадиуми на болеста може да постои синусен ритам без особености а со прогресија на болеста и нејзина поголема изразеност се јавува типично несовапаѓање меѓу постоењето на левокоморна хипертрофија регистрирана со ехокардиографија и отсуството на волтажни критериуми за нејзино постоење на ЕКГ записот (волтажата е ниска, Lyon-Sokolow index е под 35 mm).

- Со прогресија на болеста може да се јави преткоморна фибрилација (ПФФ) и/или нарушувања во преткоморно-коморно спроведување.

2. Ехокардиографија. Се изведува стандардна дво димензионална (2Д) ехокардиографија со употреба на доплер, ткивен доплер и методата на “speckletracking” за проценка на миокардна деформација. Наодот од ехокардиографијата во почетните стадиуми на болеста може да биде уреден за возраста или да се детектира притисочно оптоварување на срцето, но при полна развиеност на болеста се детектираат промени кои одат во прилог на постоење на срцева слабост со сочувана левокоморна ејекциона фракција (ССЕФ) која оди под слика на хипертрофична кардиомиопатија. Во крајниот и изразен стадиум на болеста евентуално може да се јави опаѓање на ејекционата фракција (ЕФ) кога може да се работи за срцева слабост со умерено редуцирана ЕФ (ЕФ од 40-50%), односно за срцева слабост со редуцирана ЕФ (ЕФ < 40%). Натаму, во крајниот стадиум на болеста наодот добива карактеристики на инфилтративна кардиомиопатија со рестриктивен тип на дијастолно нарушување.

Со цел да се постави сомневање за постоење на АТТР постојат и т.н. „дрвени знамиња“ и во ехокардиографскиот наод:

- сочувана ЛКЕФ (> 50%)
- хипертрофија на меѓукоморната преграда ≥ 12 mm)
- дијастолна дисфункција (псевдонормализација или рестриктивен тип)
- зголемен левокоморен (ЛК) притисок на полнење ($E/e' > 14$)
- хипертрофија на слободниот ѕид на десната комора
- дилатација на обете предкомори
- просветлување и гранулација на меѓукоморната преграда
- задебелување на митралната и особено аортна валвула
- задебелување на меѓупреткоморната преграда
- изразена парадоксална аортна валвуларна стеноза со низок градиент и проток
- перикардна ефузија
- извесен степен на пулмонална хипертензија
- изразена редукција на брзината на движење на митралниот прстен на обата ѕид детектирани со ткивен доплер
- редукција на глобалната и сегментна левокоморна лонгитудинална миокардна деформација (GLS%) детектирана со методата на “speckletracking” со карактеристично сочувана деформација во врвот на ЛК (“apical sparing” или “cherry on the top”).

Согласно Препораките од 2021 година на Работната група за миокардни и перикардни болести на Европското Здружение за кардиологија, ехокардиографски критериуми за востановување на сомнеж за постоење на амилоидоза се следниве:

- Необјаснета левокоморна дебелина (≥ 12 mm) плус:

Карактеристичен наод на ехокардиографија ≥ 2 критериуми дадени под а, б и в мора да бидат присутни:

- а. Дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација или рестриктивен тип
- б. Редуцирани брзини на s', e' и a' регистрирани со ткивен доплер (< 5 cm/s)
- в. Редуцирана глобална левокоморна лонгитудинална деформација ($< -15\%$)

Лабораториски наоди. Задолжително покрај стандардните лабораториски анализи се проверуваат следниве маркери во крвта:

- со цел да се исклучи постоење на друг тип на амилоидоза (на лесни синџири-“light chain amyloidosis”) и/или мултипен миелом, се проверуваат:

1. Серумското ниво на капа и ламбда синцирите, поточно нивниот сооднос (референтната вредност е од 0,26-1,65) и

2. Серумска и уринарна протеинска електрофореза со имунофiksација (IFE), која е патолошка доколку е присутен М-протеин. Иако последниов тест е задолжителен, поради неговата потешка достапност во нашата земја, може да се прави кога е патолошки соодносот на лесните синцири.

Доколку односот на лесните синцири е нормален и доколку не се идентификува постоење на моноклонален протеин, тогаш може со 99% сигурност да се отфрли постоење на амилоидоза на лесни синцири.

Доколку се добие позитивен одговор од еден или обата теста, пациентот се препраќа кај специјалист по хематологија за натамошна евалуација и третман.

- Со цел да се утврди постоење на срцево засегане и да се востановат прогностички аспекти на болеста, задолжителна е проверка на серумско ниво на тропонин I (референтна вредност: за мажи од 0-34,2 ng/L и за жени од 0-15,6 ng/L) и серумско ниво на натриуретичниот пептид Nt-proBNP (референтна вредност од 0-125 pg/ml).

- Иако бубрежната функција не е засегната при АТТР, сепак, поради можноста за мешан тип на амилоидоза, треба да се проценат деградационите продукти, протеинурија во 24-часовна мочка и да се пресмета гломерулофилтрационата рата (GFR).

- Се проверува и ниво на албумин во серум заради калкулација на модифицираниот индекс на телесна маса (mBMI) за пациентите со амилоидоза.

3. Срцева скинтиграфија со коскен трасер^{99m}Tc-PYP. Срцева скинтиграфија со пирофосфат обележан со технициум како радиотрасер. Доколу се регистрира негова депозиција во срцето со изразеност од 2-3 според Перуџини (Perugini) скорот на визуелизација (умерена или висока депозиција исто колку или поголема од онаа во коските), дијагнозата на АТТР може со голема сигурност да се востанови (позитивна предиктивна вредност од 100% во услови на отфрлена можност за постоење на амилоидоза на лесни синцири). Но, мора да се употреби и SPECT анализа (single photon emission computed tomography) со цел да се направи разлика меѓу реалната депозиција на радиотрасерот во миокардот и на сигналот од радиотрасерот во крвта (myocard vs. bloodpool).

Потврдата на постоење на АТТР како извесна, сепак не може да разграничи меѓу двата типа: АТТРv и АТТРw, за што е потребно генетско тестирање.

4. Функционално тестирање за доказ за присутна автономна дисфункција - тестирањето може да опфати:

- проценка на варијабилитетот на срцевата фреквенца (проценка на сукцесивно растојание на RR интервали во 3 или повеќе циклуси-отсуство на варијабилност укажува на присуство на автономна дисфункција без да дава одговор за етиологијата на промената)

- доказ за постоење на ортостатска хипотензија која се дефинира како појава на опаѓање на систолниот крвен притисок за 20 mmHg и/или дијастолниот крвен притисок за 10 mmHg кога испитаникот од седечка позиција ќе се исправи, а мерењето ќе се изведе после 3 минути стојење. Ако се работи за пациенти со присутна хипертензија, опаѓање од 30 mmHg на систолниот крвен притисок се смета за позитивно.

5. Срцева магнетна резонанца. Се препорачува да биде изведена во случај кога:

1. Постои силно клиничко сомневање за постоење на амилоидоза при негативен или неубедлив наод од коскената скинтиграфија (Перуџини скор 1) со оглед на тоа што може да се работи за други мутации и/или типови на амилоидоза;

2. При негативен или неубедлив наод од коскената скинтиграфија (Перуџини скор 1), а присутен моноклонален протеин.

Негативниот наод од срцевата магнетна резонанца ја отфрлува дијагнозата на срцева амилоидоза со можност за избегнување на ткивна срцева биопсија.

Генетска анализа. Дефинитивната дијагноза за АТТР се поставува со генетско тестирање. Генетско тестирање (секвенционирање на ТТР генот) и генетско советување се изведува во лабораторијата за генетско тестирање во МАНУ, при што се добива потврда или отфрлање за постоење на мутација на ТТР генот. Доколку е резултатот позитивен за присуство на семејна форма на АТТР се дава совет за каскадно тестирање на членовите на фамилијата. Само оваа форма на АТТР е ретка болест.

3. ПРОЦЕНКА И ЕВАЛУАЦИЈА НА ПАЦИЕНТИТЕ

По поставувањето на дијагнозата, потребно е да се процени стадиумот на болеста со користење на невролошки и кардиолошки истражувања. **Комплетна евалуација на пациентот се изведува на 3-6-12 месеци, оптимално 2 пати годишно со цел да процени ефикасноста од терапијата.**

Роднините, односно асимптоматските носители на мутацијата на генот за ТТР, се смета дека се во нулта (0) стадиум. И кај нив се препорачува евалуација на 12 месеци со цел навреме да се процени клиничка манифестација на болеста и да се отпочне со третман.

НЕВРОЛОШКА ПРОЦЕНКА:

1. Проценка на стадиуми на вродена АТТР полиневропатија на Coutinho и соработниците дадена на Табела

1. Coutinho стадиуми

I. Сензорна и моторна невропатија на долни екстремитети. Лесно моторно нарушување. Движење без какво било помагало за одење.
II. Има потреба од помагало за движење. Невропатија која прогредира кон горните екстремитети и трупот. Амниотрофија во горните и долни екстремитети. Умерено моторно нарушување.
III. Терминална фаза, врзан за кревет или инвалидска количка. Изразена сензорна, моторна и автономна дисфункција во сите екстремитети.

2. Проценка на модифицираниот скор на онеспособеност во одење (modified Peripheral neuropathy disability score-mPND) како резултат на периферна невропатија дадена на

Табела 2. Модифициран скор на онеспособеност- Mprnd

I. Сензорни нарушувања, но сочувана способност за одење (нема моторно нарушување)
II. Потешкотии во одење, но нема потреба од помагало (почетно моторно нарушување)
IIIa. Користи еден бастун или една штака за одење
IIIb. Користи одалка или потпирање од двете страни за одење
IV. Пациентот е врзан за инвалидска количка или кревет

Овие две скали се користат за проценка на функционалната онеспособеност на пациентите со периферна невропатија вклучително и фамилијарна амилоидна полиневропатија.

3. Како мерлива скала каде степенот на невропатијата се изразува со бодови е скалата за невропатско засегане (Neuropathy Impairment Score-NIS). Скалата прикажана во Табела 3. е осетлива скала и се користи за следење на прогресија на болеста, и евалуација на ефикасноста од терапијата и потребата од промена на типот а терапијата. Со NIS скалата ја квантифицираме тежината на периферната невропатија преку евалуација на мускулната слабост, сензорниот губиток и рефлексните абнормалности. Скорот се движи од 0 (нормален) до 244 (тешка невропатија), а повисоките скорови укажуваат на исклучително тешко оштетување. Поединечно се добиваат следниве скорови: за кранијални нерви градирањето е од 0-40, за мускулна слабост е од 0-152, за губиток на сензација од од 0-32 и за намалени рефлекс од 0-20. Поголем NIS вкупен скор значи и поизразена невропатија. Кога станува збор за прогресија на болеста, тогаш индикаторот на прогресијата на NIS скорот е промена од 7 -16 поени за 12 месеци или влошување на скорот за 2 на две последователни консултации во период од 6 месеци. Евалуацијата треба да се прави на 6-12 месеци.

Табела 3. Скала за невропатско засегане (Neuropathy Impairment Score-NIS).

Категорија	Максимум скор	Иследување
1.Мускулна слабост (моторна функција)	192 бодови	Проценка на слабост на 12 мускулни групи (посебно за двете страни), градуирани од 0-4 бода по мускулна група
2.Сензорен испад (фин допир, болка, вибрации, температура)	32 бодови	Евалуација на сензорната функција на рацете нозете, стопалата, 0-2 бода според модалитет
3.Рефлексна абнормалност	20 бодови	Рефлекс (бицепс, трицепс, пателарен, ахилови итн) 0-2 по рефлекс.

4. Модифицираниот mNIS+7 клинички и неврофизиолошки скор (Modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7) табела 4. Тестот е направен за проценка на терапевска ефикасност и е користен во клинички студии на АТТР невропатија (APOLLO, NEURO-TTR) за оценка на ефекти на терапија (даден е на табела 2). Воведен е како модификација на скорот NIS+7 заради тоа што подобро ги карактеризира и квантификува сензибилитетот, автономната дисфункција и моторната спроводливост на нервите. Вкупниот скор изнесува 304. Ретко апликабилен освен за клинички студии.

Табела 4. Modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7

Категорија	Максимум скор	Детали на иследувањето
1.Моторна функција	192 бодови	Проценка на слабост на 12 мускулни групи (посебно за двете страни), градуирани од 0-4 бода по мускулна група
2.Рефлекс-НИС	20 бодови	Рефлекси (бицепс, трицепс, пателарен, ахилови итн) 0-2 по рефлекс.
3.Сензибилитет-НИС	32 бодови	Евалуација на сензорната функција на рацете нозете, стопалата, 0-2 бода според модалитет
4.Електрофизиологија (спроводливост на нервите) - 4 тестови	28 бодови	Моторни и сензорни амплитуди, кондукција и латенци
5.Квантитативен сензорен тест- 2 тестови	14 бодови	Вибрациона перцепција (големи нервни влакна) и терманлан перцепција (мали нервни влакна)
6.Одговор на фреквенца на срцето на длабоко дишење – 1 тест	14 бодови	Автономна дисрегулација преку промени на фреквенција на срцето

5. **Тест на одење (10-MWT)** - се проценува брзината во метри во секунда (m/s) на изодување на дистанца од 10 метри. Вообичаено се практикува дистанца на акцелерација и децелерација која изнесува од 2-5 метри, а времето се мери само на почеток и крај од 10-те метри. Тестот се препорачува да биде изведен до три пати и потоа да се земе просечното време од сите три. Пациентот може да користи помагало (се нотира), но не и помош од друго лице во кој случај тестот не се изведува. Тој ја избира брзината со која ќе се движи согласно сопствениот ритам или согласно она што го смета за безбедно одење. Средна брзина за обата пола изнесува 1,49 m/s. Проценката се прави на 12 месеци и прогресија на болеста се означува доколку се намалува брзината на одење за 0,05-0,10 m/s.

6. **Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)** е валидиран прашалник кој се користи за проценка на влијанието на дијабетичката периферна невропатија (ДПН) на квалитетот на животот на пациентите. Иако е специјално дизајниран за дијабетична невропатија, може да се прилагоди и за оценување на невропатии како фамилијарна амилоидна полиневропатија, АТП амилоидоза и други невропатии. Прашалникот се состои од 33 прашања поделени во 4 области:

- **Симптоми:** Прашања кои се однесуваат на присуството и сериозноста на болката, греење, трнење и амбиентност.

- **Функција:** Прашања кои се однесуваат на физичката способност, како што се одење, стојење и извршување на дневни активности како јадење или облекување.

- **Спиенење:** Оценува влијанието на невропатијата на спиењето, вклучувајќи потешкотии во заспивање, останување во сон и вкупната квалитет на сон.

- **Социјален живот:** Проценува како невропатијата влијае на социјалните интеракции, работа и слободни активности.

Оценувањето на Norfolk QoL-DN е од 0-4 бодови. Вкупниот резултат се сумира за да се процени квалитетот на животот. Поголеми скорови укажуваат на полош квалитет на живот поради понизразени симптоми на невропатија и функционални ограничувања. Клиничката употреба на Norfolk QoL-DN е за следење на напредокот на болеста во услови како дијабетична невропатија, фамилијарна амилоидна полиневропатија и други невропатии. Се користи се за проценка на влијанието на лекувањето во клиничките испитувања (на пр. за Тафамидис, Патисран, Инотерсен во АТП амилоидоза).

Објективното клиничко невролошко вложување на болеста се проценува преку евалуација на пациентите со судоскен и електромиографска анализа.

КАРДИОЛОШКА ПРОЦЕНКА:

Срцевото засегане се потврдува само со постоење на кардиомиопатија (хипертрофија на меѓукоморна преграда, дијастолна дисфункција од најмалку втор степен со зголемен левокоморен притисок на полнење и нарушена левокоморна деформација). Стадиуми на болест формално не постојат, туку се проценува дали болеста прогредирала.

Согласно консензусот на експерти на Европското здружение по кардиологија (ESC) за мониторирање на АТП-кардиомиопатија од 2021 година, критериумите за прогресија на болеста, дадени се како:

А. Квантификација на функционално вложување (клинички и функционални маркери)

Б. Квантификација на изразеност на болеста со биомаркери и лабораториски маркери и

В. Квантификација на изразеност на болеста со сликовни и електрокардиографски параметри

Исполнување само на еден маркер од секој од трите понудени значи дека се исполнети минимални потребни критериуми да се процени постоење на прогресија на АТП-кардиомиопатијата.

А. Клинички и функционални маркери:

1. Зголемување на честотата на хоспитализации поради срцева слабост. Се смета дека 1-2 хоспитализации во 6 месечен период е знак на дестабилизација на болеста, додека отсуство на хоспитализација се смета за стабилизација на болеста. Исто така, ако во 6-месечен период се зголеми дозата и/или честотата на употребата на диуретици без оглед дали се даваат амбулантски или не е знак за дестабилизација на болеста.
 2. Зголемување на функционалната класа по NYHA, но само после 30-дневна стабилизација на симптомите. Постојат потешкотии во определување на оваа функционална онеспособеност кај пациенти кои имаат истовремено и манифестни потешкотии при одење заради полиневропатија, така што како поединечен критериум не треба да се земе предвид, туку само во контекст и на другите маркери на стабилност или прогресија на болеста.
 3. Намалување на квалитетот на живот проценет со: KCCQ* (5-10 поени), при што намалување за 5 поени значи значително влошување, а за 10 поени значи умерено влошување. Овој параметар за квалитет на живеење е користен во рандомизирани студии за проценка на ефектите на терапија. Како самостоен параметар е подложен на субјективна проценка, затоа мора да се зема заедно со другите мерки кои покажуваат стабилност или прогресија на болеста.
 4. Скратување за 30-40 метри на патот кој се изодува (изразен во метри) при 6-минутниот тест на одење секој 6-12 месеци.
- Шест минутниот тест на одење се користи за проценка на аеробен капацитет и издржливост. Вообичаено се изведува така што во ходник во должина од 30-40 метри пациентите се движат и на крај се мери изодениот пат за 6 минути.

*KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Даден е преведен како Прилог 1.

** Проценката на клиничките и функционалните параметри треба да се прави на 6-12 месеци.

Б. Лабораториски биомаркери:

1. Пораст за 30% на Nt-ProBNP од претходно измерената вредност (или пораст од 300 pg/ml како апсолутна бројка од претходно измерената вредност) во тек на 6 месеци. Мора да се мери во време од 30-дневна клиничка стабилизација (идентична доза на диуретици) и при услови на идентичен преткоморен ритам и стабилна бубрежна функција (вредности се зголемуваат ако во меѓувреме се појавила преткоморна фибрилација или бубрежна слабост).
 2. Пораст за 30% на тропонинот во тек на 6 месеци од претходно измерената вредност. Мора да се внимава проценката на тропонинот да се одвива при стабилна бубрежна функција (вредности се зголемуваат ако во меѓувреме се појавила бубрежна слабост).
 3. Пораст на NAC (UK National Amyloidosis Centre) системот на градиција во тек на 6 месеци се смета за прогресија на болеста. Согласно препораките на консензусот на експерти на ESC за мониторирање на TTR-кардиомиопатија од 2021 година, се препорачува користење на Gillmore и сор., 2018 (NAC) системот на градирање во прогностички категории базиран врз два универзално мерени биомаркери (Nt-proBNP и eGFR) што ги стратификува пациентите, без оглед дали се работи за фамилијарна (ATTRv) или стекната (ATTRw) кардиомиопатија.
- Параметри на градирање:
eGFR < 45 ml/min (гломеруларна филтрациона рата)
Nt-proBNP > 3000 pg/mL
- Стадиуми:
Стадиум I (0 параметри зголемени) = средно преживување од 69,2 месеци,
Стадиум II (1 зголемен параметар) = средно преживување од 46,7 месеци,
Стадиум III (2 параметри зголемени) = средно преживување од 24,1 месеци.

** Проценката на лабораториските параметри треба да се прави на 6 месеци.

В. ЕКГ и сликовни методи:

Ехокардиографската проценка треба да се прави на 6-12 месеци при што како знаци за прогресија на болеста ќе се сметаат следниве:

1. Зголемување на дебелината на ѕидот на левата комора (≥ 2 mm).
 2. Зголемување на степенот на дијастолна дисфункција (E/e').
 3. Промени во систолните параметри: $\geq 5\%$ намалување на левокоморна ејекциона фракција (ЛЕКФ); ≥ 5 ml намалување на ударниот волумен (УВ); $\geq 1\%$ пораст на глобалната лонгитудинална левокоморна деформација (GLS); појава на перикардна ефузија.
 4. Нов пристап на нарушувања во спроведувањето регистрирани на 12-канално ЕКГ: нов преткоморно-коморен блок од кој било степен (вклучително и продолжување на PR интервалот за $> 0,20$ s), синусни паузи, дисфункција на синусен јазол, преткоморна фибрилација (ПФФ) со бавен коморен одговор без медикаментозно влијание (< 50 удари/минута), како и индикација за имплантација на електростимулатор. Кај некои пациенти кај кои постојат симптоми кои би оделе во прилог на евентуално нарушување на ритмот, може да се постави и 24 часовно амбулантско Холтер снимање.
- Употребата на срцевата магнетна резонанца за проценка на прогресија на болеста поради нејзината потешка достапност во моментот не се препорачува од консензусот на експерти. Исто така, нема податоци за корисноста на срцевата скенирација со коскени трасери во следење на прогресијата на болеста.

** Проценката на ехокардиографските параметри треба да се прави на 12 месеци, а ЕКГ на 6 месеци

Општи препораки за мониторирање на пациентите:

- Од исклучително значење е да се изведуваат прецизни и точни мерења при употреба на сликовните методи,
- Во евалуациониот период од 6-12 месеци да се земе предвид евентуалното доцнење на започнување со терапијата.

Прашалник за кардиомиопатија (Квантос Сити) (KCCQ-12)

Следниве прашања се однесуваат на Вашата срцева слабост и како таа може да влијае на Вашиот живот. Ве молиме, прочитајте ги и пополнете ги следниве прашања. Не постојат правилни или погрешни одговори. Ве молиме, да го обележите одговорот кој најмногу Вам ви одговара.

1. Срцевата слабост кај различни луѓе влијае на различни начини. Некои главно чувствуваат отежнато дишење додека, пак, други замор. Ве молиме, да означите колку срцевата слабост (отежнато дишење или замор) Ви ја ограничува способноста да ги извршувате следните активности во текот на последните 2 недели.

Ставете X во квадратчето на секоја линија (може е само еден одговор)

Активност	Екстремно ограничен/ограничена	Прилично ограничен/ограничена	Умерено ограничен/ограничена	Малку ограничен/ограничена	Воопшто неограничен/а	Ограничен/а од други причини или не ја правее активност
Тупирање/ Каное	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Пешачење 1 блок ка- рамо тоа	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Трчање или брзање (квдо да фатите автобус)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Во текот на последните 2 недели, колку пати сте имале отопи на стапалата, глуждовите или нозете кога сте се разбудиле наутро?

Секое утро
☐ 3 или повеќе пати неделно, но не секој ден ☐ | 1-2 пати помалку од неделно еднаш неделно ☐ | нигу еднаш во последните 2 недели ☐ |

3. Во текот на последните 2 недели, во просек, колку пати заморот Ви ја ограничува способноста да правите тоа што сакате?

Постјано
☐ Несколку пати во денот ☐ | Барем еднаш во денот ☐ | 3 или повеќе пати неделно но не секој ден ☐ | 1-2 пати неделно еднаш неделно ☐ | Помалку од еднаш неделно ☐ | Ниту еднаш во последните 2 недели ☐ |

4. Во текот на последните 2 недели, во просек, колку пати отежнатото дишење Ви ја ограничува способноста да правите што сакате?

Постјано
☐ Несколку пати во денот ☐ | Барем еднаш во денот ☐ | 3 или повеќе пати неделно но не секој ден ☐ | 1-2 пати неделно еднаш неделно ☐ | Помалку од еднаш неделно ☐ | Ниту еднаш во последните 2 недели ☐ |

5. Во текот на последните 2 недели, во просек, колку пати сте биле приморани да ситете седнати на столче или со најмалку 3 перјони под главата поради отежнато дишење?

Секое
ноќ
☐ 3 или повеќе пати неделно, но не секоја ноќ ☐ | 1-2 пати неделно ☐ | помалку од еднаш неделно ☐ | нигу еднаш во последните 2 недели ☐ |

6. Во текот на последните 2 недели, колку срцевата слабост Ве ограничува да уживате во животот?

Пренемно
не ограничува
да уживам во
животот
☐ Прилично не ограничува да уживам во животот ☐ | Умерено не ограничува да уживам во животот ☐ | Малку не ограничува да уживам во животот ☐ | Воопшто не ме ограничува да уживам во животот ☐ |

7. Доколку треба да го помислите остатокот од животот со срцева слабост таква каква што е сега, како би се чувствувале?

Целосно
незадоволена/а
☐ Главна незадоволена/а ☐ | Прилично задоволена/а ☐ | Главна задоволена/а ☐ | Целосно задоволена/а ☐ |

8. Колку срцевата слабост влијае на Вашиот животен стил? Наведете како срцевата слабост Ви ја ограничува учеството во следниве активности во текот на последните 2 недели.

Ставете X во квадратчето на секоја линија (може е само еден одговор)

Активност	Екстремно ограничен/ограничена	Прилично ограничен/ограничена	Умерено ограничен/ограничена	Малку ограничен/ограничена	Воопшто неограничен/а	Ограничен/а од други причини или не ја правее активност
Хобија, рекреативни активности	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Работење или извршување домашни обврски	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Посета на семејство или пријатели надвор од дома	☐	☐	☐	☐	☐	☐

4. ПРЕПОРАКИ ЗА ТРЕТМАН НА ХЕРЕДИТАРНА АТТР НЕВРОПАТИЈА И КАРДИОМИОПАТИЈА

Современите терапии се фокусираат на три главни механизми за да го запрат или забават процесот:

1. Стабилизирање на ТТР протеинот

2. Терапија која го спречува производството на мутираниот ТТР
3. Трансплантација на црн дроб – елиминација на изворот на мутиран ТТР

1. Стабилизирање на ТТР протеинот (Тафамидис)

Механизам на дејство: Тафамидис е селективен стабилизатор на транстиретинот. Тој се врзува за тироксин-сврзувачкото место на ТТР тетрамерот (четирикратната структура на протеинот). Со ова се спречува негово разградување во мономери, кои инаку би се акумулирале како амилоидни наслаги. Постојат две формулации - од 20 mg и од 61 mg кои се ординираат еднаш дневно, орално. Обете формулации се одобрени за примена од страна на Европската агенција за лекови (European Medicines Agency, EMA). Американската агенција за лекови (Food and Drug Administration, FDA) даде одобрение само за формулација 61 mg за кардиомиопатија како индикација. Лекот има потврден добар безбедносен профил за која било од двете формулации и едноставно се ординира.

Формулацијата од 20 mg има задача да ја спречи прогресијата на АТТР полиневропатијата. Индицирана е за дневна примена кај симптоматски пациенти со стадиум 1 (комплетно активни) на семејна АТТР полиневропатија предизвикана од која било мутација.

Формулацијата од 61 mg има задача да ја спречи прогресијата на АТТР кардиомиопатијата и се препорачува и кај пациенти со комбинирана АТТРv-кардиомиопатија (NYHA I-III)+АТТР-полиневропатија (стадиум I). Се препорачува да се избегнува давање на Тафамидис кај пациенти со АТТР кардиомиопатија во NYHA IV, со значајна функционална онеспособеност, неможност да изодат 100 метри во тек на 6-минутниот тест на одење и кај оние со eGFR < 25 ml/min/1.73 m².

Ефекти:

- Забавува прогресија на невропатијата
- Намалува кардиомиопатија кај пациенти со срцева инволвираност
- Најефективен ако се започне во рана фаза на болеста

Лимитации:

- Не ги чисти веќе создадените амилоидни наслаги
- Не е ефикасен ако болеста е во напредна фаза

2. Терапија која го спречува производството на мутираниот ТТР (RNA-силентиращки терапии - Патисиран, Вутрисиран и Инотерсен.):

Со намалување на количината на ТТР во крвта, се намалува и ризикот од амилоидни наслаги.

Механизам на дејство:

Овие лекови делуваат на намалување го производството на ТТР:

• **Патисиран** е siRNA терапија која го инхибира TTR mRNA во црниот дроб. Претставува мала интерферентна РНК молекула која се врзува за кодирачки региони од ТТР матриксната РНК, специфично потиснувајќи ја хепаталната синтеза на транстиретинот. Влегува во групата на лекови наречени ТТР пригушувачи (silencer). Давањето на лекот е интравенски во инфузија во интервали од 3 недели. Опишани се релативно лесни несакани ефекти (на местото на апликацијата на лекот, периферни едеми, гастроинтестинални потешкотии и мускулни спазми). Патисиран е индициран за третман на АТТР полиневропатија во прв и втор стадиум на полиневропатија. Патисиран не е препорачан за третман на АТТР-кардиомиопатија од страна на професионалните здруженија за срце, иако тековните податоци сугерираат дека патисиран не ја влошува кардиомиопатијата кај пациенти со херeditарна ТТР и може да има корисни ефекти. Сепак, потребни се дополнителни истражувања за да се утврди неговата ефикасност во третманот на кардиомиопатија кај АТТР амилоидоза.

• **Вутрисиран** е siRNA терапија која го инхибира TTR mRNA во црниот дроб, слична молекула како Патисиран, но со субкутана администрација. Тоа е мала интерферентна РНК молекула која се врзува за кодирачки региони од ТТР матриксната РНК, специфично потиснувајќи ја хепаталната синтеза на транстиретинот. Ефектите на лекот се покажале многу подобри при давање во почетната фаза на болеста (PND I-II). Давањето на лекот е субкутано еднаш на 3 месеци. Поради намалување на витамин А потребна е истовремена суплементација со овој витамин. Опишани се релативно лесни несакани ефекти (артралгија, диспнеа, дефицит на витамин А и ноќно слепило).

• **Инотерсен** е антисенс олигонуклеотид (ASO) што исто така ја инхибира продукцијата на ТТР. Тоа е лек со антисенсолигонуклеотид (ASO) технологија кој ја намалува синтезата на хепаталниот ТТР амилоид прекурсор протеин. Влегува во групата на лекови наречени ТТР пригушувачи (silencer). Индициран е за третман на АТТР полиневропатија а давањето на лекот е субкутано еднаш неделно. Во NEURO-TTR рандомизирана контролирана студија на 172 пациенти утврдено е во групата со придружна кардиомиопатија отсуство на нејзино влошување.

Ефекти:

- Го намалуваат нивото на циркуирачки ТТР за 80%
- Овозможуваат намалување на веќе формираните амилоидни наслаги

- Го забавуваат оштетувањето на нервите и органите

Лимитации:

- Бара редовни инјекции (Патисиран – интравенозно; Вутрисиран поткожно, Инотерсен – поткожно)
- Потребен е континуиран мониторинг за можни несакани ефекти (ниско ниво на тромбоцити, оштетување на бубрезите)

3. Трансплантација на црн дроб – елиминација на изворот на мутиран ТТР

Механизам на дејство:

- Бидејќи 95% од ТТР се произведува во црниот дроб, трансплантацијата на здрав црн дроб од донор ја елиминира продукцијата на мутиран ТТР.
- Оваа метода е една од првите кои биле користени за лекување на фамилијарна амилоидна полиневропатија.

Ефекти:

- Спечува понатамошно акумулирање на амилоид
- Може да ја запре прогресијата на болеста, особено ако се направи во рана фаза

Лимитации:

- Не ги отстранува веќе формираните амилоидни наслаги
- Потребна е доживотна имunosупресивна терапија
- Не е секогаш ефективна кај постари пациенти или оние со напредната форма на болеста

Дополнителни третмани:

Иако главните терапии се фокусираат на стабилизирање на ТТР, намалување на неговото производство или отстранување на изворот (црн дроб), постојат и дополнителни експериментални пристапи:

* Антитела против амилоид (PRX004, NTLA-2001 – генска терапија). Овие терапии го активираат имунолошкиот систем за да ги отстрани амилоидните наслаги. Сеуште во клинички испитувања.

Симптоматски третман

- Лекови за невропатска болка
- Контрола на крвен притисок (ако има автономна дисфункција)
- Диуретици, АКЕ инхибитори и бета адренергични блокатори во мали дози
- Срцева аритмија (антикоагулантна, антиаритмична терапија)
- Пејсмејкер кај пациенти со срцеви проблеми

Транстиретинска амилоидоза (АТТР) со мешани симптоми, каде што се зафатени и срцето и периферните нерви, бара индивидуализиран и мултидисциплинарен пристап за третман. Изборот на терапија зависи од тежината на кардијалните и невролошките симптоми, како и од општата здравствена состојба на пациентот.

Можности за третман:

1. Тафамидис: Овој лек е одобрен за третман на кардиомиопатија предизвикана од АТТР и може да биде корисен кај пациенти со значајни кардијални симптоми.
2. Патисиран: Одобрен за третман на полиневропатија стадиум 1 и 2 кај пациенти со наследна АТТР.
3. Вутрисиран: Одобрен за третман на полиневропатија стадиум 1 и 2 кај пациенти со наследна АТТР. Од Април 2025 год. FDA и ЕМА го одобрија Вутрисиран во третман на кардиомиопатија кај пациенти со наследна АТТР.
4. Инотерсен: Исто така одобрен за третман на полиневропатија кај наследна АТТР и може да биде опција за пациенти со доминантни невролошки симптоми.
5. Комбинирана терапија: Во некои случаи, може да се разгледа комбинација на лекови за да се таргетираат и кардијалните и невролошките симптоми. Сепак, безбедноста и ефикасноста на комбинираната терапија сè уште се предмет на истражување. Истата се применува во економски развиени земји, каде препораките се направени врз основа на фармако-економска исплатливост.
6. Поддржувачки третман: Управување со симптомите преку контрола на болката, физикална терапија и третман на срцева слабост е од суштинско значење за подобрување на квалитетот на живот на пациентот.

Препораки:

- ✓ Мултидисциплинарен тим: Третманот треба да биде координиран од тим составен од невролози, кардиолози и други специјалисти со искуство во управување со АТТР.
- ✓ Индивидуализиран пристап: Терапијата треба да се прилагоди според специфичните потреби и состојба на пациентот, земајќи ги предвид придобивките и потенцијалните ризици.
- ✓ Редовно следење: Постојано мониторирање на прогресијата на болеста и одговорот на терапијата е клучно за навремено прилагодување на третманот.

Консултацијата со специјалисти и разгледувањето на најновите истражувања и клинички упатства ќе помогнат во донесувањето на информирани одлуки за оптимално управување со АТТР со мешани симптоми.

Првиот избор на лек за транстиретинска амилоидоза (АТТР) зависи од типот на болеста и органите што се зафатени:

1. Кардиомиопатија предизвикана од АТТР (АТТР-КМ):

- Тафамидис: Овој лек е одобрен за третман на АТТР-КМ и е препорачан како прва линија на терапија за пациенти со оваа состојба.

2. Полиневропатија предизвикана од наследна АТТР (АТТРв-ПН):

- Патисиран: Одобрен за третман на полиневропатија кај пациенти со наследна АТТР.
- Инотерсен: Исто така одобрен за третман на полиневропатија кај наследна АТТР.

Изборот на терапија треба да биде индивидуализиран, земајќи ги предвид специфичните клинички карактеристики на пациентот, присуството на кардијални или невролошки симптоми и достапноста на лековите. Консултација со специјалист со искуство во третманот на АТТР е клучна за оптимално управување со болеста.

Во тек на третманот кај пациентите со АТТР амилоидози особено мешан тип со знаци на полиневропатија и кардиомиопатија во зависност од доминација на симптомите.

При преминување на пациент со АТТР амилоидоза од тафамидис на патисиран, потребно е да се земат предвид неколку клинички и мониторинг параметри.

1. Клинички размислувања пред префрлување

- Фаза и симптоми на болеста: Проценка на прогресијата на АТТР амилоидозата, особено дали пациентот има полиневропатија (АТТР-ПН) или кардиомиопатија (АТТР-КМ) односно кај мешаната каде се следи влошување.
- Индикација за патисиран: Патисиран е одобрен за наследна АТТР полиневропатија (АТТР-ПН).
- Индикации за вутрисиран: одобрен за наследна АТТР-ПН и АТТР-КМ.
- Причина за преминување: Дали болеста напредува и покрај терапијата со тафамидис? Дали е потребно поагресивно намалување на нивото на ТТР?

2. Параметри за следење пред започнување со патисиран

А. Кардиолошки испитувања (ако пациентот има АТТР-КМ)

- Ехокардиографија: Проценка на функцијата на левата комора.
- NT-proBNP / Тропонин: Следење на кардијалните биомаркери.
- ЕКГ: Проверка за спроводни нарушувања.

Б. Невролошки проценки (ако пациентот има АТТР-ПН)

- Скала за невропатија (NIS, mNIS+7, PND Score): Следење на прогресијата на болеста.
- Квалитет на живот (Norfolk QoL-DN): Следење на ефектот на терапијата врз секојдневното функционирање.
- Електромиографија
- Судоскен

В. Лабораториски тестови

- Функција на црн дроб (LFTs): Патисиран не е хепатотоксичен, но потребно е основно мерење.
- Бубрежна функција (креатинин, eGFR): Следење на функцијата на бубрезите.
- Ниво на ТТР (опционално): Патисиран го намалува нивото на ТТР, па основно мерење може да биде корисно за споредба.

Г. Нутритивни аспекти

- Следење на витамин А: Бидејќи патисиран го намалува ТТР (носител на ретинол), потребна е суплементација со витамин А (2.500 IU/ден) за да се избегне недостаток.

3. Стратегија за транзиција

- Не е потребен период на преклопување: Тафамидис го стабилизира ТТР, додека патисиран го намалува неговото производство.
- Прекин на тафамидис пред првата доза на патисиран: Нема потреба од одложување, но подобро е да се избегне паралелна терапија.
- Распоред на инфузии: Патисиран се дава интравенски на секои 3 недели (0,3 mg/kg, макс. 30 mg по доза).

4. Следење за време на инфузијата

- Премедикација: Пациентот треба да прими кортикостероид, антихистамин и ацетаминофен пред инфузијата за да се спречат несакани реакции.
- Следење на виталните параметри: Проверка за можни инфузиски реакции.

5. Долгорочно следење

- Кардиолошка и невролошка реевалуација: На секои 6–12 месеци следење на биомаркерите и сликите.
- Проценка на симптомите и квалитетот на живот: Редовно следење на напредокот и толеранцијата на терапијата.

Несакани ефекти на Патисиран

Патисиран генерално се смета за добро толерирана терапија за АТТР амилоидоза, но може да предизвика одредени несакани ефекти.

1. Најчести несакани ефекти ($\geq 10\%$ од пациентите)

- реакции поврзани со инфузијата (19-20%)
- грозница, треска
- главоболка
- гадење
- болка во грлото или грбот
- црвенило и осип
- хипотензија (понижок крвен притисок)

Пациентите примаат премедикација (кортикостероиди, антихистаминици, антипиретици) пред секоја инфузија за да се спречат овие реакции.

- едем на екстремитетите (оток на нозе/раце)
- недостаток на витамин А (поради намалување на ТТР, кој е транспортер на ретинол)

Превенција: Суплементација со витамин А (2.500 IU/ден)

2. Поретки несакани ефекти (1-10%)

- замор
- вртоглавица
- болка во мускулите или зглобовите
- респираторни инфекции (назофарингитис, грип)

3. Многу ретки, но потенцијално сериозни несакани ефекти ($<1\%$)

- хипотензија (прекумерно намалување на крвниот притисок)
- црnodробни нарушувања (зголемени ензими на црн дроб – ALT, AST)
- алергиски реакции (ангиоедем, анафилаксија – многу ретко)

Што треба да се следи кај пациентите?

- витални параметри при инфузија (крвен притисок, пулс, температура)
- редовни лабораториски тестови (функција на црн дроб, бубрежна функција)
- невролошки симптоми и функција на срце

Не постојат докази дека патисиран директно го оштетува срцето. Кај пациенти со АТТР амилоидоза, тој може да помогне во стабилизирање или подобрување на срцевата функција со намалување на таложењето на амилоид во ткивата. Студии покажуваат дека намалувањето на ТТР го успорува или дури може да ја подобри амилоидната кардиомиопатија (АТТР-КМ). Кај некои од пациентите се забележува намалување на NT-proBNP (биомаркер за срцева слабост) и подобрување или стабилизација на функцијата на левата комора. Кај одредени пациенти со тешка срцева слабост може да доведе до пад на крвниот притисок или задржување течности, што бара внимателен мониторинг.

Мешан (mixed) тип на АТТР амилоидоза се однесува на пациенти кај кои се јавуваат и полиневропатија (АТТР-ПН) и кардиомиопатија (АТТР-КМ), што е често кај одредени мутации (на пр. Val122Ile, Thr60Ala, Glu89Gln).

Индикации на примена на патисиран кај мешан тип:

- ако полиневропатијата е доминантен проблем, патисиран е лек на избор
- ако пациентот има значајна АТТР-ПН и АТТР-КМ, вутрисран е лек на избор
- ако има кардиомиопатија, но пациентот има и АТТР-ПН, патисиран може да се даде, но треба внимателен мониторинг
- ако пациентот има само знаци за АТТР-КМ, и кај пациенти со почетен стадиум на АТТР-ПН, тафамидис е лек на избор
- некои експерти сметаат дека оваа комбинација може да биде корисна кај мешан АТТР, но моментално нема официјални препораки.

Заклучок:

- ✓ ако пациентот има доминантна невропатија → Патисиран е соодветен избор.
- ✓ ако пациентот има само кардиомиопатија → Тафамидис е подобар избор.
- ✓ ако пациентот има мешан АТТР (и ПН и КМ), вутрисран е соодветен избор но и патисиран може да се даде, но со внимателен мониторинг на срцевата функција.

Специфични карактеристики и препораки за пациенти со АТТР со мутацијата Glu89Gln

Во Република Северна Македонија е застапена мутацијата Glu89Gln (E89Q). Истата оваа мутација е ендемска во Република Бугарија и во делови од Италија со многу поголем број на пациенти од каде се црпат податоци во однос на текот, еволуцијата и прогнозата на заболувањето, како и тераписките можности и ефикасноста од третманот од досега одобрената терапија од FDA и EMA за пациенти со херeditарна АТТР.

- Со современа терапија (тафамидис, патисиран, вутрисиран, инотерсен):
- Прогресијата на болеста значително се забавува или стомира, особено ако терапијата започне рано.
- Животниот век може да се продолжи за 20+ години со добар квалитет на живот.

2. Фази на болеста и очекувана прогресија

Фаза	Клинички симптоми	Прогноза без третман	Прогноза со терапија
Рана фаза (0–5 години)	Трнење, слабост, автономни симптоми (дијареја, низок притисок)	Болеста напредува, инвалидитет по 10 години	Може да се задржи функционалноста 15–20 години
Средна фаза (5–10 години)	Потешка моторна слабост, проблеми со одење, срцева инволвираност	Инвалидитет, зависност од помош, животен век 5–10 години	Стабилизација, намалена прогресија
Касна фаза (10+ години)	Полна парализа, срцева слабост, мултиорганско оштетување	Просечен животен век 2–5 години	Во доцна фаза, ефектот на терапијата е ограничен

3. Трансплантацијата на црн дроб ја подобрува прогнозата во следните случаи:

- Најдобри резултати има кај пациенти со Val30Met, особено ако се направи пред развој на напредната невропатија.
- Кај пациенти со кардиомиопатија, трансплантацијата не е доволна бидејќи амилоидот останува во срцето и нервите.
- Денес, со појавата на тафамидис, патисиран и инотерсен, трансплантацијата се користи поретко.

4. Прогноза кај кардијалната форма на ATTR (ATTR-CM)

- Ако кардиомиопатијата е доминантен симптом, прогнозата е полоша бидејќи срцевата слабост брзо напредува.
- Без третман: Срцева слабост и аритмии доведуваат до смрт во 5–7 години.
- Со тафамидис: Животниот век се продолжува на 10–15+ години

5. Прогнозата се подобрува со рано дијагностицирање. Пациентите кои започнуваат терапија пред да се појави тешка невропатија имаат добра прогноза и можат да живеат нормален живот долг период.

- Пресимптоматското тестирање (генетско тестирање кај фамилијарни случаи) може да помогне да се започне терапија пред појава на неповратна штета.

6. Заклучок: Клучни точки за прогнозата

- ✓ Најважен фактор за преживување е раното откривање и третманот.
- ✓ Тафамидис, Патисиран, Вутрисиран и Инотерсен значително ја подобруваат прогнозата, особено ако се започнат во рана фаза.
- ✓ Пациентите без третман имаат просечен животен век од 10–15 години, но со терапија можат да живеат 20+ години со добар квалитет на живот.
- ✓ Кардиомиопатијата значително ја влошува прогнозата, но тафамидис или вутрисиран може да ја забави болеста.
- ✓ Генетското тестирање кај фамилијарни случаи може да доведе до рано започнување на терапијата, што е клучно за преживување.

Прилог за дијагноза на ТТР Амилоидоза

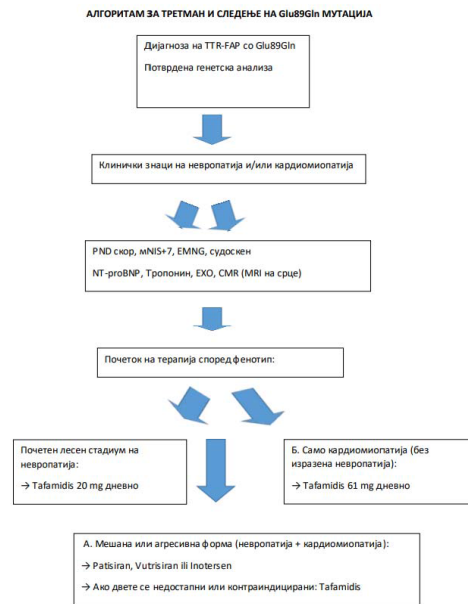
третманот. Со воведувањето на нови терапии прогнозата денес е многу подобра отколку во минатото.

1. Клучни фактори кои ја одредуваат прогнозата се видот на мутацијата и навремената адекватна терапија.

- Без третман:
 - Просечниот животен век по појавата на првите симптоми е 10–15 години, но варира во зависност од формата.
 - Пациенти со кардиомиопатија имаат полоша прогноза (5–7 години без третман).
 - Без терапија, пациентите постепено развиваат парализа, автономни пореметувања и срцева слабост.



АЛГОРИТАМ ЗА ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА Glu89Gln МУТАЦИЈА



** Задолжително следење на пациентите секои 6-12 месеци со цел проценка на стадиум на болеста и евалуација од ефикасноста на терапијата. Истата не смее да биде одбиена од страна на пациентот, во спротивно терапијата ќе биде прекинута.*

Прекинување со третманот се прави во следните ситуации:

* *задолжително следење на пациентите на секои 6-12 месеци со цел проценка на стадиум на болеста и евалуација од ефикасноста на терапијата. Истата не смее да биде одбиена од страна на пациентот, во спротивно терапијата ќе биде прекинута.*

* *согласно светските протоколи за третман на пациенти со фамилијарна амилоидна полиневропатија, кај пациентите со напреднат 3 стадиум на болеста терапијата е веќе неефикасна и истата се прекинува, пациентот се лекува со рехабилитациона и симптоматска терапија.*

* *доколку пациентот не се јави на задолжителен преглед за подигнување на терапијата и истата е прекината од страна на пациентот повеќе од 2 месеци а за што нема оправдани медицински причини потврдени од доктор, терапијата ќе биде прекинута.*

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:11-21.
2. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:22-31.
3. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol. 2012;259(4):936-946.
4. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. J Am Coll Cardiol. 2023;81(3):295-314.
5. AstraZeneca. Press Release: Wainua (Eplontersen) FDA approval. 2023.
6. EMA. European Medicines Agency – Public Assessment Report for Atatrogy. 2025.
7. Plante-Bordeneuve V, et al. "The Glu89Gln mutation is associated with a mixed phenotype, often involving both severe early-onset polyneuropathy and significant cardiac involvement, leading to rapid progression if untreated." Neurology. 2011;77(12):1209-14.
8. Adams D, et al. "In patients with rapidly progressive polyneuropathy or mixed phenotypes, RNA-targeted therapies like patisiran and inotersen have demonstrated greater clinical benefit over tafamidis." N Engl J Med. 2018;379(1):11-21. (APOLLO Study)
9. Solomon SD, et al. "RNA interference with patisiran not only improves neurologic function but may also stabilize cardiac parameters, making it suitable for patients with both neuropathy and cardiomyopathy." Circulation. 2019;139(4):431-443.

10. Maurer MS, et al. "Tafamidis is effective in slowing the progression of transthyretin cardiomyopathy and is the only drug with FDA approval for ATTR-CM." *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016. (ATTR-ACT Trial)
11. European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for Cardiomyopathies, 2023. "Monitoring treatment efficacy is essential. In cases where neurologic or cardiac parameters worsen despite therapy, a switch to a more potent disease-modifying treatment should be considered."
12. Kristen AV, et al. "Combination of tafamidis with gene-silencing agents is not yet standard but may be explored in select patients with suboptimal response to monotherapy." *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1234–1245.
13. Kirov A, Gospodinova M, et al. "Patients with Glu89Gln mutation in Bulgaria present with both neuropathic and cardiac symptoms early. Tailored therapy with gene-silencing is crucial for disease control." *Transthyretin Amyloidosis in Bulgaria: Clinical Characteristics and Genetic Findings*. *Balkan Med J*. 2020;37(2):89–94.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2021;00:1–15. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
16. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895–905. doi:10.1002/ehf.2198.
17. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, et al. 2023 ACC Expert Consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076–126.
18. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, et al. Critical comparison of documents from Scientific Societies on cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1288–1303.
19. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2851–62.
20. Dongiglio F, Palmiero G, Monda E, Rubino M, Verrillo F, et al. Modified body mass index as a novel nutritional and prognostic marker in patients with cardiac amyloidosis. *Cardiogenetics* 2022; 12:185–97.
21. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR and Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:1245–55.
22. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–806.
23. Spertus JA and Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KKCQ-12). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:469–76.
24. Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid* 2022; 29(3):143–155 DOI: [10.1080/13506129.2022.2052838](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838)
25. Maurer M, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, et al for the ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
26. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021;110:479–506.
27. Fine NM, Davis MK, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36:322–34.
28. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142: e7–e22.
29. Addendum to: Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e10.
30. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circ J* 2020;84:1610–71.

Упатството е изготвено од страна на Стручна комисија формирана од Министер за здравство со Решение бр. 17-1544/1 од 31.01.2025 година, во состав: Д-р Драгана Петровска Цветковска од ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија Скопје, Д-р Валентина Андова од Универзитетска клиника за кардиологија и Д-р Џошкун Керала од Универзитетска клиника за неврологија Скопје. Претставник од Министерство за здравство Д-р Марија Хаџи-Христовска.
