



УДК 616.12-003.9-07-08

**АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****Тебенева Полина Александровна,**студент института клинической медицины, Уральский государственный медицинский
университет, Екатеринбург, Россия

E-mail: tebenevapolli987654321@yandex.ru

Мартемьянова Елена Григорьевна,кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, Уральский
государственный медицинский институт, Екатеринбург, Россия

Почта: martgordon@yandex.ru

Аннотация

Кардиальный амилоидоз представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся отложением амилоида в миокарде и развитием сердечной недостаточности. Несмотря на появление современных методов диагностики и лечения, заболевание нередко выявляется на поздних стадиях. Цель исследования - обобщение современных данных о ранней диагностике и лечении кардиального амилоидоза. Материалы и методы. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы из баз данных PubMed, Scopus и Web of Science, преимущественно за последние 5–7 лет. Результаты. Рассмотрены факторы риска, клинические признаки, возможности мультимодальной диагностики, современные методы патогенетической терапии и перспективные направления лечения AL- и ATTR-амилоидоза. Заключение. Ранняя диагностика и своевременное назначение специфической терапии имеют ключевое значение для замедления прогрессирования кардиального амилоидоза и улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова: Cardiac amyloidosis, ATTR amyloidosis, AL-amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, multimodal imaging, cardiac magnetic resonance imaging, myocardial scintigraphy.

**HEART AMYLOIDOSIS: MODERN POSSIBILITIES FOR EARLY DIAGNOSIS
AND TREATMENT****Tebeneva Polina Alexandrovna,**student at the Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
tebenevapolli987654321@yandex.ru**Martemyanova Elena Grigorievna,**Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Ural State
Medical Institute, Yekaterinburg, Russia. martgordon@yandex.ru

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a progressive disease characterized by the deposition of amyloid in the myocardium and the development of heart failure. Despite the emergence of modern diagnostic and treatment methods, the disease is often detected at late stages. The aim of the study is to summarize current data on the early diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Materials and methods. An analysis of domestic and foreign literature from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases was conducted, primarily covering the last 5–7 years. Results. The risk factors, clinical signs, possibilities of multimodal diagnostics, modern methods of pathogenetic therapy, and promising treatment approaches for AL and ATTR amyloidosis are reviewed. Conclusion. Early diagnosis and timely initiation of specific therapy are key to slowing the progression of cardiac amyloidosis and improving patients' prognosis.

Keywords: Cardiac amyloidosis, ATTR amyloidosis, AL amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, early diagnosis, risk factors, multimodal imaging, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, myocardial scintigraphy, pathogenetic therapy.

Введение. Кардиальный амилоидоз (амилоидоз сердца) - недооценённая причина сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов. Согласно систематическому обзору и метаанализу 83 исследований, опубликованных в 2026 году, распространённость этого заболевания достигает 15,1 % у пациентов с гипертрофией левого желудочка, 12,6 % - у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса, и 9,6 % - при стенозе аорты [3]. Кардиальный амилоидоз чаще всего выявляют у пожилых пациентов (средний возраст 80 лет), преимущественно у мужчин (87%). В клинической практике кардиальный амилоидоз, в том числе обусловленный отложением транстиретина (ATTR-кардиомиопатия), остается редко диагностируемым заболеванием [18]. Основная проблема заключается в значительной задержке установления диагноза. Согласно исследованиям, период между появлением первых симптомов и постановкой диагноза ATTR-кардиомиопатии может достигать 3–4 лет, при этом у значительной части пациентов до диагностики амилоидоза сердца устанавливали ошибочные или альтернативные диагнозы. Даже в современных условиях между первичной консультацией и подтверждением диагноза может пройти несколько месяцев [6]. Ранняя диагностика имеет фундаментальное значение, поскольку амилоидоз сердца - прогрессирующее заболевание, а современные методы лечения наиболее эффективны на ранних стадиях. Основными причинами поздней диагностики остаются низкий уровень настороженности врачей, неспецифичность первичных проявлений, а также сходство клинической картины с распространёнными заболеваниями - гипертонией, ишемической болезнью сердца, гипертрофической кардиомиопатией и другими типичными заболеваниями.

Целью данного исследования является обобщение имеющихся данных о факторах риска и клинических признаках, которые позволяют заподозрить амилоидоз сердца на амбулаторном этапе, оценка возможности ранней диагностики и описание современных методов лечения

Материалы и методы исследования. Проведен анализ современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных ранней диагностике и лечению кардиального амилоидоза. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science по ключевым словам и их сочетаниям: cardiac amyloidosis, transthyretin

amyloidosis, ATTR cardiomyopathy, AL amyloidosis, early diagnosis, screening, risk factors, red flags, imaging, treatment. В исследование включали систематические обзоры и метаанализы, проспективные и ретроспективные клинические исследования. Основное внимание уделяли публикациям последних 5–7 лет, при этом более ранние исследования включали при их принципиальном значении для формирования современных диагностических и терапевтических подходов.

Результаты и их обсуждение. Кардиальный амилоидоз следует в первую очередь заподозрить у пожилых пациентов с необъяснимой гипертрофией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью, особенно при наличии сохранённой фракции выброса. Согласно данным Американского колледжа кардиологии, примерно у 16 % пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших операцию по замене аортального клапана, выявлена кардиомиопатия с ATTR-фенотипом [13,14]. Вероятность амилоидоза возрастает, если кардиальный фенотип связан с двусторонним синдромом карпального канала, стенозом поясничного или шейного отдела позвоночника, спонтанным разрывом сухожилия двуглавой мышцы, периферической нейропатией, ортостатической гипотензией и протеинурией. При AL-амилоидозе дополнительным фактором, побуждающим врача к детальной диагностике, является наличие моноклональной гаммапатии или другого плазмочитарного расстройства [9,12]. Таким образом, для врача первичного звена наиболее важными являются не индивидуальные факторы, а сочетание возраста, данных ультразвукового исследования сердца и экстракардиальных проявлений, особенно если степень выраженности изменений не соответствует предполагаемому диагнозу гипертонии или ишемической болезни сердца. Современная диагностика амилоидоза сердца основана на сочетании лабораторных и инструментальных методов. На начальном этапе электрокардиограмма и эхокардиография имеют особое значение, поскольку позволяют выявить характерные структурные и функциональные изменения в сердце. В то же время нормальные или неспецифические результаты стандартных обследований не исключают заболевания, что ограничивает возможности ранней диагностики исключительно с помощью обычных методов [19]. На электрокардиограмме наиболее характерными изменениями считают низкий вольтаж комплексов QRS, псевдоинфарктный паттерн и нарушения проводимости; однако данные признаки наблюдаются лишь у 30 % пациентов и их нельзя интерпретировать в качестве критериев постановки диагноза. Эхокардиография позволяет выявить утолщение стенок левого желудочка, увеличение предсердий, нарушение диастолической функции и снижение глобальной продольной деформации миокарда. Относительное сохранение апикальной деформации повышает настороженность в отношении амилоидоза сердца [5]. Благодаря детальной визуализации и описанию тканевых характеристик миокарда магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца расширяет возможности ранней диагностики. Для амилоидоза характерны позднее усиление при контрастном исследовании, увеличение объёма внеклеточного содержимого и изменение параметров T1-картирования. МРТ с усилением контрастом позволяет выявить повреждение миокарда и дифференцировать амилоидоз от множества других причин утолщения стенок; однако он не позволяет определить тип амилоидоза - AL или ATTR [17]. Радионуклидная сцинтиграфия миокарда с использованием радиофармпрепаратов (^99mTc-PYP, ^99mTc-DPD, ^99mTc-HMDP) занимает важное место в современной диагностике ATTR-кардиомиопатии. При отсутствии признаков моноклональной гаммапатии, выраженное накопление радиофармпрепаратов позволяет соотнести эти данные с клиническими проявлениями и установить диагноз ATTR-кардиомиопатии без проведения биопсии. При этом результаты сцинтиграфии не следует интерпретировать изолированно, поскольку накопление радиофармпрепаратов возможно и при AL-амилоидозе и при

ATTR-кардиомиопатии [1]. Таким образом, развитие мультимодальной диагностики существенно расширило возможности выявления амилоидоза сердца на ранних стадиях. Наиболее перспективным подходом является сочетание клинических данных, применение ультразвуковой эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда (стрейн-эхоКГ, спекл-трекинг), биомаркеров, МРТ и сцинтиграфии. Во многих случаях такой объем диагностических мероприятий позволяет избежать эндомиокардиальной биопсии.

Одним из перспективных направлений дальнейшего совершенствования диагностики является использование радиофармпрепаратов, специфичных для амилоидных фибрилл, и методов искусственного интеллекта в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ-маркеры, непосредственно связывающиеся с амилоидными фибриллами, позволяют не только выявлять заболевание, но и количественно оценивать нагрузку амилоидом, а также более точно дифференцировать его варианты. При этом применение данного метода пока ограничено исследовательской практикой [1]. Ещё одним перспективным направлением является использование искусственного интеллекта для анализа данных ЭКГ и эхокардиографии [2]. Современные модели способны выявлять признаки амилоидной кардиомиопатии на основании стандартных исследований и могут служить инструментом для раннего выявления пациентов с гипертрофической формой заболевания. Первые внешние валидационные исследования подтвердили высокую диагностическую эффективность этих моделей; однако для их широкого клинического применения требуется дополнительная стандартизация и независимая верификация [10]. Стратегия лечения амилоидной кардиомиопатии в основном определяется типом амилоидогенного белка. При AL-амилоидозе основная цель терапии - подавить патологическое клонирование плазматических клеток и прекратить выработку моноклональных лёгких цепей иммуноглобулинов. Для этого применяют противоопухолевую терапию, которая включает комбинацию ингибиторов протеасом, алкилирующих агентов и моноклональных антител; у тщательно отобранных пациентов возможно применение высоких доз препаратов. Из-за быстрого прогрессирования AL-кардиомиопатии начало специфического лечения должно быть максимально ранним [15]. При ATTR-амилоидозе терапия направлена непосредственно на метаболизм транстиретаина. Используются два основных подхода: стабилизация тетрамеров транстиретаина, предотвращение их диссоциации и последующего образования амилоида и снижение синтеза транстиретаина в печени с помощью препаратов, подавляющих экспрессию соответствующего гена. В современных рекомендациях подчеркивается необходимость раннего начала модифицирующей болезни терапии при симптоматической кардиомиопатии ATTR, поскольку доступные препараты преимущественно замедляют прогрессирование заболевания, но не устраняют уже сформировавшееся поражение миокарда [11]. Независимо от типа амилоидоза проводится симптоматическая и поддерживающая терапия, направленная в первую очередь на борьбу с сердечной недостаточностью и ее осложнениями. Особенности гемодинамики при амилоидозе требуют осторожного применения определенных стандартных лекарственных препаратов для лечения сердечной недостаточности, поскольку тяжелая артериальная гипотензия и снижение толерантности к вазодилатации встречаются довольно часто [16]. Таким образом, современная терапия амилоидоза сердца включает этиологическое лечение, направленное на источник амилоида, и симптоматическую терапию сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы основной интерес сместился к методам, которые могут не только стабилизировать или уменьшить выработку амилоидогенного белка, но и потенциально воздействовать на уже образовавшиеся отложения амилоида. Одним из наиболее перспективных направлений лечения ATTR-амилоидоза является генетическая

модификация синтеза транстиретина [4]. В настоящее время изучаются технологии редактирования гена TTR с использованием системы CRISPR/Cas9. В результате наблюдается выраженное подавление выработки транстиретина. В ранних клинических исследованиях однократное введение препарата снижало концентрацию транстиретина примерно на 90% после 12 месяцев наблюдения у пациентов с ATTR-кардиомиопатией. В настоящее время эффективность и безопасность этого подхода продолжают изучаться, в то время как технология остается экспериментальной [7]. Еще одним перспективным направлением является удаление уже образовавшихся отложений амилоида. В отличие от стабилизаторов транстиретина и препаратов, ингибирующих его синтез, этот подход направлен непосредственно на существующие амилоидные фибриллы. Разрабатываются моноклональные антитела, которые могут связываться с компонентами амилоидных отложений и стимулировать их удаление с помощью иммунных механизмов. Потенциальным преимуществом этой стратегии является способность не только остановить дальнейшее накопление амилоида, но и снизить существующую амилоидную нагрузку на миокард [8]. Таким образом, перспективы лечения кардиомиопатии ATTR связаны с переходом к более глубокому и длительному подавлению выработки транстиретина, а также к целенаправленному удалению уже образовавшихся отложений амилоида. Редактирование гена TTR, по-видимому, является наиболее радикальным подходом, но его потенциальная роль в клинической практике будет определяться результатами текущих исследований эффективности и долгосрочной безопасности.

Практическое применение в амбулаторной практике

Особое внимание следует уделять так называемым «красным флагам» кардиального амилоидоза. На амбулаторном приеме настороженность должны вызывать одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, периферические отеки, эпизоды головокружения и предобморочные состояния, а также боли или дискомфорт в грудной клетке при отсутствии убедительных данных за ишемическую болезнь сердца или другую очевидную сердечно-сосудистую и неврологическую патологию. Особенно значимо сочетание нескольких перечисленных симптомов или их несоответствие выраженности ранее выявленным заболеваниям. Дополнительными «красными флагами» являются внесердечные проявления: двусторонний синдром запястного канала, периферическая сенсорная или полинейропатия, ортостатическая гипотензия, поясничный стеноз, спонтанный разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча, необъяснимая альбуминурия или протеинурия, макроглоссия и периорбитальная пурпура. Семейный анамнез кардиомиопатии или амилоидоза, случаи внезапной сердечной смерти также повышают настороженность в отношении наследственной формы заболевания [6]. При наличии вышеуказанных клинических признаков целесообразно выполнить общий анализ крови, общий анализ мочи с количественной оценкой альбуминурии или протеинурии, определить уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. При наличии симптомов сердечной недостаточности определяют BNP или NT-proBNP; при подозрении на повреждение миокарда - высокочувствительный тропонин. Выявление необъяснимой альбуминурии или протеинурии в сочетании с сердечными или неврологическими проявлениями должно усилить подозрение врача на системный амилоидоз.

При наличии «красных флагов» целесообразно проведение ЭКГ и эхокардиографии. На ЭКГ настораживают низкий вольтаж комплексов QRS или его несоответствие степени утолщения стенок миокарда, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма. При эхокардиографии особое внимание следует обращать на утолщение стенок левого желудочка неясного генеза, особенно при отсутствии достаточного объяснения в

виде длительной артериальной гипертензии или клапанной патологии, увеличение предсердий, диастолическую дисфункцию и снижение глобальной продольной деформации миокарда [6, 9].

Сочетание сердечных и внесердечных «красных флагов», утолщения стенок левого желудочка и характерных изменений ЭКГ или эхокардиографии является основанием для направления пациента на специализированное обследование. На этом этапе необходимо исключить AL-амилоидоз путем определения свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ в сыворотке с расчетом их соотношения, а также выполнить иммунофиксацию белков сыворотки и мочи для типирования парапротеина. Обычный электрофорез белков без иммунофиксации не следует использовать как единственный метод исключения моноклонального белка [6, 8].

При отсутствии признаков моноклональной гаммапатии и сохраняющемся подозрении на ATTR-кардиомиопатию пациент направляется на дальнейшую специализированную диагностику, включая радионуклидную сцинтиграфию сердца с костными радиофармпрепаратами. Выполнение сцинтиграфии без предварительного исключения AL-амилоидоза не рекомендуется, поскольку наличие моноклонального белка изменяет диагностическую тактику [8].

Для подтверждения амилоидоза сердца применяют инвазивные и неинвазивные методы. Инвазивная диагностика включает биопсию миокарда или другого пораженного органа с окраской конго-красным и исследованием в поляризованном свете. Неинвазивная диагностика возможна прежде всего при ATTR-амилоидозе и основана на характерных признаках поражения сердца по данным ЭхоКГ или МРТ, положительной сцинтиграфии и отсутствии моноклональной гаммапатии, что позволяет исключить AL-амилоидоз. При других вариантах амилоидоза или наличии моноклональной гаммапатии требуется морфологическое подтверждение амилоида с последующим его типированием; биопсия при этом не обязательно должна быть миокардиальной [5].

Закключение. Кардиальный амилоидоз представляет собой важную и потенциально недооцененную причину сердечной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста с необъяснимой гипертрофией левого желудочка и сочетанием сердечных и внесердечных проявлений. Повышение настороженности врача поликлинического звена в отношении характерных факторов риска и наличие «красных флагов» позволяет своевременно направить пациента на специализированное обследование. Современная мультимодальная диагностика, включающая эхокардиографию с оценкой деформации миокарда, лабораторное исследование на моноклональные белки, магнитно-резонансную томографию и радионуклидную сцинтиграфию, в ряде случаев позволяет установить диагноз ATTR-кардиомиопатии без инвазивной биопсии. Появление специфической терапии существенно изменило прогноз пациентов с кардиальным амилоидозом. Таким образом, современная концепция ведения пациентов с кардиальным амилоидозом постепенно смещается от позднего симптоматического лечения к раннему выявлению заболевания и патогенетическому воздействию на источник и последствия заболевания.

Список литературы:

1. Aimo A, Castiglione V, Emdin M, Lorenzoni V, Vergaro G. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis. *Eur Heart J Open*. 2025 Nov 4;5(6):oeaf147. doi: 10.1093/ehjopen/oeaf147. PMID: 41282536; PMCID: PMC12637029.
2. Aimo A, Castiglione V, Panichella G, Fontana M, Emdin M, Vergaro G. Prevalence of cardiac amyloidosis in screening studies: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart*

- Fail. 2026 Jun 22: xvag172. doi: 10.1093/eschf/xvag172. Epub ahead of print. PMID: 42325163
3. Aimo A, Ferrari Chen YF, Castiglione V, Valleggi A, Genovesi D, Giorgetti A, Emdin M, Vergaro G. PET and Cardiac Amyloidosis: Which Possible Role? *PET Clin.* 2025 Jul;20(3):367-377. doi: 10.1016/j.cpet.2025.04.002. PMID: 40500100.
 4. Ambardekar, A, Bhatt, A, Hoekstra, M. et al. Gene Editing Therapy in Cardiovascular Disease: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. *JACC.* null2026, 0 (0). doi: 10.1016/j.jacc.2026.02.5092
 5. Beckmann S, Akin I, Haghighia A, Rassaf T, Hamdani N, El-Battrawy I. Cardiac Amyloidosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2026 Aug 7;123(16):447–52. doi: 10.3238/arztebl.m2026.0088. Epub ahead of print. PMID: 42265992; PMCID: PMC13519123.
 6. Bishop E, Brown EE, Fajardo J, Barouch LA, Judge DP, Halushka MK. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2018 Sep;25(3):174-179. doi: 10.1080/13506129.2018.1498782. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30169971.
 7. Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, Walsh L, Rocha R, Lebwohl D, Smith D, Täubel J, Gane EJ, Pilebro B, Adams D, Razvi Y, Olbertz J, Haagensen A, Zhu P, Xu Y, Leung A, Sonderfan A, Gutstein DE, Gillmore JD. CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024 Dec 12;391(23):2231-2241. doi: 10.1056/NEJMoa2412309. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555828.
 8. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):239-250. doi: 10.1056/NEJMoa2303765. Epub 2023 May 20. PMID: 37212440.
 9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 18;81(15):1551. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.002. PMID: 35379503.
 10. Ioannou A, Khouri MG, Kitai T, Vemulapalli S, Hung CL, Lim SC, Frost M, Tee WW, Mansell J, Sheikh A, Venneri L, Razvi Y, Porcari A, Martinez-Naharro A, Rauf MU, Lachmann H, Hawkins PN, Wechelakar A, Moody W, Bandera F, Ezekowitz JA, Lam CSP, Solomon SD, Gillmore JD, Fontana M. Diagnosis of Cardiac Amyloidosis on Echocardiography Using Artificial Intelligence. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2026 Apr;19(4):e018991. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.125.018991. Epub 2026 Feb 12. PMID: 41674454; PMCID: PMC13095060.
 11. Kastitis E, Palladini G, ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone for newly diagnosed amyloidosis: ANDROMEDA final survival analysis. *Blood.* 2026 Aug 27;148(9):1097-1107. doi: 10.1182/blood.2025032099. PMID: 42118698.

12. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–1126.
13. Ladefoged B, Dybro A, Povlsen JA, Vase H, Clemmensen TS, Poulsen SH. Diagnostic delay in wild type transthyretin cardiac amyloidosis - A clinical challenge. *Int J Cardiol*. 2020 Apr 1; 304:138-143. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.063. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32033783.
14. Rozenbaum MH, Large S, Bhambri R, Stewart M, Whelan J, van Doornewaard A, Dasgupta N, Masri A, Nativi-Nicolau J. Impact of Delayed Diagnosis and Misdiagnosis for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): A Targeted Literature Review. *Cardiol Ther*. 2021 Jun;10(1):141-159. doi: 10.1007/s40119-021-00219-5. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33877591; PMCID: PMC8126532
15. Sanchorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2024 Jun 27;390(24):2295-2307. doi: 10.1056/NEJMra2304088. PMID: 38924733.
16. Tschöpe C, Elsanhoury A, Kristen AV. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-2025 Update: Current Diagnostic Approaches and Emerging Therapeutic Options. *J Clin Med*. 2025 Jul 7;14(13):4785. doi: 10.3390/jcm14134785. PMID: 40649158; PMCID: PMC12250813.
17. Vergaro G, Ferrari Chen YF, Ioannou A, Panichella G, Castiglione V, Aimo A, Emdin M, Fontana M. Current and emerging treatment options for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart*. 2026 Jan 9;112(3):129-138. doi: 10.1136/heartjnl-2024-325184. PMID: 40425273.
18. Vogel J, Jura S, Settelmeier S, Buehning F, Lerchner T, Carpinteiro A, Rassaf T, Michel L. Delays in diagnosis and treatment of ATTR cardiac amyloidosis: A real-world data analysis. *ESC Heart Fail*. 2025 Aug;12(4):2969-2975. doi: 10.1002/ehf2.15311. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40296427; PMCID: PMC12287846.
19. Writing Committee; Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, Griffin JM, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. *J Am Coll Cardiol*. 2026 Feb 10;87(5):549-565. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.004. Epub 2025

References:

1. Aimo A, Castiglione V, Emdin M, Lorenzoni V, Vergaro G. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: a network meta-analysis. *Eur Heart J Open*. 2025 Nov 4;5(6):oeaf147. doi: 10.1093/ehjopen/oeaf147. PMID: 41282536; PMCID: PMC12637029.
2. Aimo A, Castiglione V, Panichella G, Fontana M, Emdin M, Vergaro G. Prevalence of cardiac amyloidosis in screening studies: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2026 Jun 22:xvag172. doi: 10.1093/eschf/xvag172. Epub ahead of print. PMID: 42325163
3. Aimo A, Ferrari Chen YF, Castiglione V, Valleggi A, Genovesi D, Giorgetti A, Emdin M, Vergaro G. PET and Cardiac Amyloidosis: Which Possible Role? *PET Clin*. 2025 Jul;20(3):367-377. doi: 10.1016/j.cpet.2025.04.002. PMID: 40500100.

4. Ambardekar, A, Bhatt, A, Hoekstra, M. et al. Gene Editing Therapy in Cardiovascular Disease: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. JACC. null2026, 0 (0) .<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.02.5092>
5. Beckmann S, Akin I, Haghighia A, Rassaf T, Hamdani N, El-Battrawy I. Cardiac Amyloidosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2026 Aug 7;123(16):447–52. doi: 10.3238/arztebl.m2026.0088. Epub ahead of print. PMID: 42265992; PMCID: PMC13519123.
6. Bishop E, Brown EE, Fajardo J, Barouch LA, Judge DP, Halushka MK. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. Amyloid. 2018 Sep;25(3):174-179. doi: 10.1080/13506129.2018.1498782. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30169971.
7. Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, Walsh L, Rocha R, Lebwohl D, Smith D, Täubel J, Gane EJ, Pilebro B, Adams D, Razvi Y, Olbertz J, Haagenzen A, Zhu P, Xu Y, Leung A, Sonderfan A, Gutstein DE, Gillmore JD. CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2024 Dec 12;391(23):2231-2241. doi: 10.1056/NEJMoa2412309. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39555828.
8. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):239-250. doi: 10.1056/NEJMoa2303765. Epub 2023 May 20. PMID: 37212440.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 18;81(15):1551. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.002. PMID: 35379503.
10. Ioannou A, Khouri MG, Kitai T, Vemulapalli S, Hung CL, Lim SC, Frost M, Tee WW, Mansell J, Sheikh A, Venneri L, Razvi Y, Porcari A, Martinez-Naharro A, Rauf MU, Lachmann H, Hawkins PN, Wechelakar A, Moody W, Bandera F, Ezekowitz JA, Lam CSP, Solomon SD, Gillmore JD, Fontana M. Diagnosis of Cardiac Amyloidosis on Echocardiography Using Artificial Intelligence. Circ Cardiovasc Imaging. 2026 Apr;19(4):e018991. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.125.018991. Epub 2026 Feb 12. PMID: 41674454; PMCID: PMC13095060.
11. Kastitis E, Palladini G, ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone for newly diagnosed amyloidosis: ANDROMEDA final survival analysis. Blood. 2026 Aug 27;148(9):1097-1107. doi: 10.1182/blood.2025032099. PMID: 42118698.
12. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076–1126.
13. Ladefoged B, Dybro A, Povlsen JA, Vase H, Clemmensen TS, Poulsen SH. Diagnostic delay in wild type transthyretin cardiac amyloidosis - A clinical challenge. Int J Cardiol. 2020 Apr 1;304:138-143. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.063. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32033783.

14. Rozenbaum MH, Large S, Bhambri R, Stewart M, Whelan J, van Doornewaard A, Dasgupta N, Masri A, Nativi-Nicolau J. Impact of Delayed Diagnosis and Misdiagnosis for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM): A Targeted Literature Review. *Cardiol Ther.* 2021 Jun;10(1):141-159. doi: 10.1007/s40119-021-00219-5. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33877591; PMCID: PMC8126532
15. Sanchorawala V. Systemic Light Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2024 Jun 27;390(24):2295-2307. doi: 10.1056/NEJMr2304088. PMID: 38924733.
16. Tschöpe C, Elsanhoury A, Kristen AV. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-2025 Update: Current Diagnostic Approaches and Emerging Therapeutic Options. *J Clin Med.* 2025 Jul 7;14(13):4785. doi: 10.3390/jcm14134785. PMID: 40649158; PMCID: PMC12250813.
17. Vergaro G, Ferrari Chen YF, Ioannou A, Panichella G, Castiglione V, Aimo A, Emdin M, Fontana M. Current and emerging treatment options for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart.* 2026 Jan 9;112(3):129-138. doi: 10.1136/heartjnl-2024-325184. PMID: 40425273.
18. Vogel J, Jura S, Settelmeier S, Buehning F, Lerchner T, Carpinteiro A, Rassaf T, Michel L. Delays in diagnosis and treatment of ATTR cardiac amyloidosis: A real-world data analysis. *ESC Heart Fail.* 2025 Aug;12(4):2969-2975. doi: 10.1002/ehf2.15311. Epub 2025 Apr 28. PMID: 40296427; PMCID: PMC12287846.
19. Writing Committee; Kittleson MM, Ambardekar AV, Cheng RK, Griffin JM, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Evaluation and Management: 2025 ACC Concise Clinical Guidance. *J Am Coll Cardiol.* 2026 Feb 10;87(5):549-565. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.004. Epub 2025