

Novinky v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Miloš Kubánek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Cílem této práce je shrnout nové poznatky o patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie (HCM). Genetickou etiologii HCM můžeme vystopovat u cca 30–50 % nemocných. U genetických forem HCM jsou dominujícím mechanismem etiopatogeneze hyperkontraktilita sarkomery a porucha relaxace při depleci superrelaxované formy beta-izoformy těžkého řetězce myosinu. Tyto změny vedou ke zvýšené spotřebě energie a pravděpodobně přispívají také k progresi hypertrofie levé komory srdeční (LKS). Inhibice ATPázy srdečního myosinu koriguje hyperkontraktilitu a porušenou relaxaci u tkáňových a zvířecích modelů genetických forem HCM.

Na klinické úrovni je HCM spojena s hyperkontraktilitou LKS, její diastolickou dysfunkcí a u části nemocných také s obstrukcí výtokového traktu LKS. Z terapeutického hlediska je důležitý management známek srdečního selhání u obstrukční i neobstrukční formy HCM, sledování výskytu fibrilace síní s adekvátní prevencí tromboembolických komplikací, prevence náhlé srdeční smrti u rizikových nemocných a specifická léčba fenokopíí HCM. Novým registrovaným lékem u nemocných s obstrukční formou HCM je mavacamten, inhibitor ATPázy srdečního myosinu, který významně zlepšuje symptomatologii, toleranci zátěže, obstrukci ve výtokovém traktu a snižuje potřebu invazivní septální ablace. V recentních doporučeních byl zařazen do algoritmu léčby obstrukce výtokového traktu LKS jako lék druhé volby po selhání betablokátorů, verapamilu a diltiazemu.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, léčba, mavacamten.

Novel insights into pathophysiology and management of hypertrophic cardiomyopathy

We aimed to summarize the current knowledge regarding the pathophysiology and management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Genetic aetiology of HCM can be traced in approximately 30-50% of probands. The predominant pathogenetic mechanisms of genetic HCM seem to be hypercontractility of sarcomere and its impaired relaxation due to depletion of super-relaxed isoform of cardiac myosin heavy chain. These processes may lead to an increased energetic consumption and possibly to progression of left ventricular (LV) hypertrophy. Inhibition of cardiac myosin ATPase corrects hypercontractility of sarcomere and its impaired relaxation both in tissue and animal models of genetic HCM.

At the clinical level, HCM leads to LV hypercontractility, LV diastolic dysfunction and in a subset of patients also to a significant obstruction of LV outflow tract. The most important therapeutic goals are the management of heart failure in obstructive and non-obstructive form of HCM, surveillance of atrial fibrillation occurrence together with an adequate prevention of systemic thromboembolism, prevention of sudden cardiac death and specific treatment of HCM phenocopies. Mavacamten has been recently registered as a treatment of obstructive HCM. In this setting, the above-mentioned inhibitor of ATPase of cardiac myosin improves symptoms, exercise tolerance, obstruction of LV outflow tract and reduces the need for an invasive septal ablation. The latest guidelines have incorporated mavacamten into the therapeutic algorithm of management of LV outflow obstruction as the second choice after failure of betablockers, verapamil and diltiazem.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, treatment, mavacamten.

Úvod

Uplynulo více než 65 let od publikace prvních patologicko-anatomických popisů hypertrofické kardiomyopatie. Donald Tear, forenzní patolog z londýnského St. George Hospital, publikoval v roce 1958 pitevní nálezy tzv. asymetrické hypertrofie myokardu levé komory srdeční (LKS), které byly příčinou náhlé srdeční smrti u několika mladých jedinců. Mikroskopicky dokumentoval bizarní a disorganizované uspořádání hypertrofických kardiomyocytů, tzv. disarray kardiomyocytů, a zvýšenou intersticiální fibrózu (1). Svojí publikací navázal na starší práce patologů, které definovaly idiopatickou hypertrofii LKS, odhalily familiární výskyt kardiomegalie a korelovaly systolický šelest v prekorдию s post-mortem diagnostikovanou subvalvulární aortální stenózou při excesivní hypertrofii LKS (2). Termín kardiomyopatie poprvé použil v klinickém kontextu britský kardiolog Wallace Brigden v roce 1957. Označil tak skupinu onemocnění srdečního svalů nejasné etiologie, které nebylo možné vysvětlit postižením koronárních tepen. Pojem hypertrofická kardiomyopatie se objevil již v první klasifikaci těchto onemocnění, založené na popisu strukturálních a funkčních změn, publikované Johnem F Goodwinem v roce 1961 (2). Rozvoj techniky srdečních katetrizací a echokardiografického vyšetření v následujících desetiletích umožnil diagnostiku a klasifikaci kardiomyopatií také v klinické praxi. Molekulárně-genetická příčina HCM byla identifikována až v roce 1990. Tým vedený Christine a Jonathanem Seidmanovými tehdy popsal asociaci patogenní varianty těžkého řetězce srdečního myosinu (MYH7) s familiárním výskytem HCM v rozsáhlé francouzsko-kanadské rodině (3).

Cílem této práce je přehled novinek v patofyziologii a léčbě hypertrofické kardiomyopatie. Tomu budou předcházet základní informace o definici, etiologii, patofyziologii, epidemiologii, klinických projevech a prognóze onemocnění, které pomohou pochopit indikace a mechanismy působení jednotlivých terapeutických postupů. Toto sdělení je zaměřeno na sarkomerickou formu HCM, nikoliv její fenokopie.

Definice, etiologie, epidemiologie a prognóza onemocnění

Podle současných doporučení (4) je hypertrofická kardiomyopatie (HCM) definována u dospělých jedinců ztlustěním stěny LKS ≥ 15 mm v jednom nebo více segmentech, které nelze vysvětlit objemovým nebo tlakovým přetížením. Nesmí být tedy přítomna těžší arteriální hypertenze, aortální stenóza nebo koarktace aorty, které by hypertrofii LKS způsobily. Menší ztlustění stěn LKS (13–14 mm) odpovídá diagnóze HCM v případě familiárního výskytu onemocnění, hlavně u genotypu pozitivních příbuzných. Diagnóza je tedy postavena na morfologickém nálezu na zobrazovacích metodách, nikoliv na etiologii onemocnění. U třetiny nemocných s HCM je přítomna klidová obstrukce ve výtokovém traktu LKS (LVOT). U další třetiny nemocných je možné obstrukci LVOT provokovat zátěží, Valsalvovým manévrem nebo nitroglycerinem (5). Obstrukce v LVOT je definována jako gradient ve LVOT ≥ 30 mm Hg, hranicí pro nefarmatologickou intervenci je obvykle gradient v LVOT ≥ 50 mm Hg (4).

Na etiologii HCM se podílejí v 30–50 % mutace genů kódujících proteiny sarkomery. Patogenní varianty MYH7 a myosin vázajícího

proteinu C3 (MYBPC3), kódující proteiny tlustého filamenta sarkomery, lze detekovat až ve 45 % případů HCM. Na druhou stranu geny zodpovědné za strukturu tenkého filamentu jsou postiženy jen v 5 % případů a geny kódující Z-disk sarkomery pouze v 1 % případů (5). Histologickým korelátem sarkomerické formy HCM je hypertrofie kardiomyocytů s jejich nepravidelným uspořádáním (disarray) a intersticiální fibróza. V 5–10 % se jedná o onemocnění napodobující sarkomerickou formu HCM, kdy hovoříme o tzv. fenokopích. U dospělých jedinců patří mezi nejčastější fenokopie srdeční amyloidózy s depozicí amyloidního proteinu AL nebo transthyretinu v intersticiu, vzácně se jedná o vrozené metabolické poruchy se strádáním metabolitů intracelulárně (Fabryho nemoc, glykogenóza nebo mukopolysacharidóza). Zbývající podíl případů HCM zůstává neobjasněný, označujeme je jako idiopatické formy onemocnění. I když u nich nedokážeme prokázat patogenní varianty sarkomerických genů, z klinického hlediska se chovají jako sarkomerické formy HCM (5).

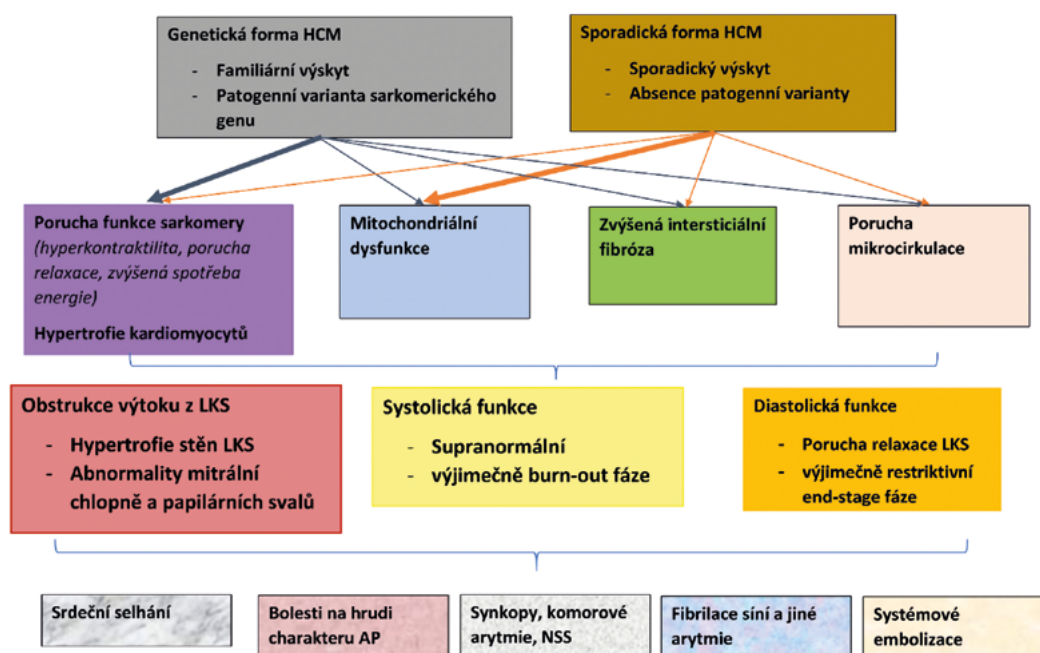
HCM je poměrně časté onemocnění, které většinou výrazněji nezkracuje délku života. V některých případech však může vést k srdečnímu selhání, náhlé srdeční smrti nebo systémovým embolizacím při fibrilaci síní. Prevalence HCM v neselektované populaci je odhadována v rozmezí 0,16–0,29 %, což odpovídá poměru 1 : 625 až 1 : 344 (5). Prevalence HCM stoupá s věkem, mezi jedinci staršími 60 let referovanými v USA k echokardiografickému vyšetření byla prevalence HCM 0,29 % (1 : 344) (6). Přítomnost klidové obstrukce LVOT byla významným nezávislým prediktorem progresu srdečního selhání a úmrtí ve vztahu k HCM (7).

Patofyziologie a klinika onemocnění

Nejvíce znalostí máme o patogenезi genetických forem HCM, kde stojí v popředí porucha sarkomery s hyperkontraktilitou, poruchou relaxace a zvýšenou spotřebou energie. Sekundárními změnami jsou mitochondriální dysfunkce, zvýšená intersticiální fibróza a porucha mikrocirkulace (5). Na orgánové úrovni se tyto změny manifestují supranormální systolickou funkcí LKS, její diastolickou dysfunkcí a u části pacientů také obstrukcí výtoku LKS (Obr. 1). Obstrukce výtoku LKS může být typicky lokalizována ve výtokovém traktu (LVOT), midventrikulárně, nebo apikálně. Na obstrukci se podílí kromě zúžení LVOT hypertrofií septa LKS také dopředný systolický pohyb předního cípu mitrální chlopně, který je částečně podmíněn změnou anatomí mitrální chlopně a papilárních svalů (Obr. 2). Obstrukce v LVOT je dynamický proces, který se zhoršuje poklesem preloadu (např. při hypovolemii nebo po podání nitroglycerinu) a poklesem afterloadu (např. při vazodilataci). Výše uvedené patofyziologické procesy vedou na klinické úrovni k projevům srdečního selhání, angině pectoris, komorovým arytmiím s rizikem náhlé srdeční smrti, a dále fibrilaci síní s nebezpečím systémových embolizací (5).

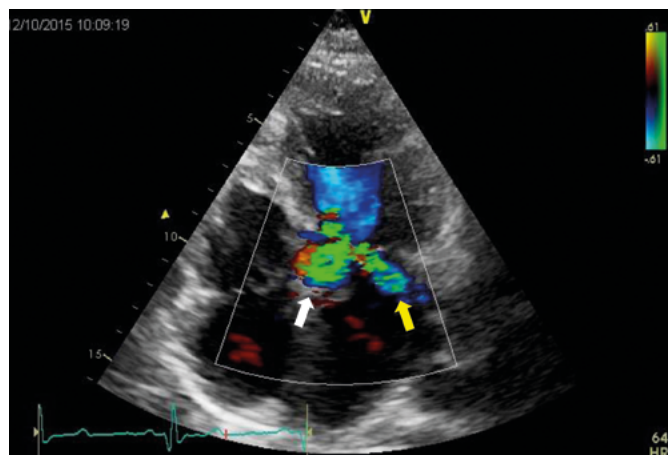
Výzkumy posledních desetiletí přinesly podrobnější informace o poruše funkce sarkomery u jedinců s HCM. Během kontrakce jsou hlavice srdečního myosinu přístupné pro interakce s aktinem a jsou schopné hydrolyzovat adenosin trifosfát (ATP). Během relaxace mohou molekuly myosinu zaujímat dvě konformace. Energeticky výhodná je super-relaxovaná konformace, kdy jsou obě hlavice myosinu inaktivované a spotřebo-

Obr. 1. Schéma patofyziologie hypertrofické kardiomyopatie (z archivu autora). Jsou zachyceny změny na úrovni kardiomyocytu a myokardu, dále změny na úrovni orgánu a jejich klinické konsekvence



AP = angina pectoris, LKS = levá komora srdeční, NSS = náhlá srdeční smrt

Obr. 2. Obraz obstrukce ve výtokovém traktu levé komory u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií (zachyceno v systole, barevné dopplerovské mapování). Bílá šipka ukazuje na turbulentní proudění ve výtokovém traktu levé komory pod aortální chlopní. Žlutá šipka směřuje na signál nevýznamné mitrální regurgitace. Z archivu IKEM



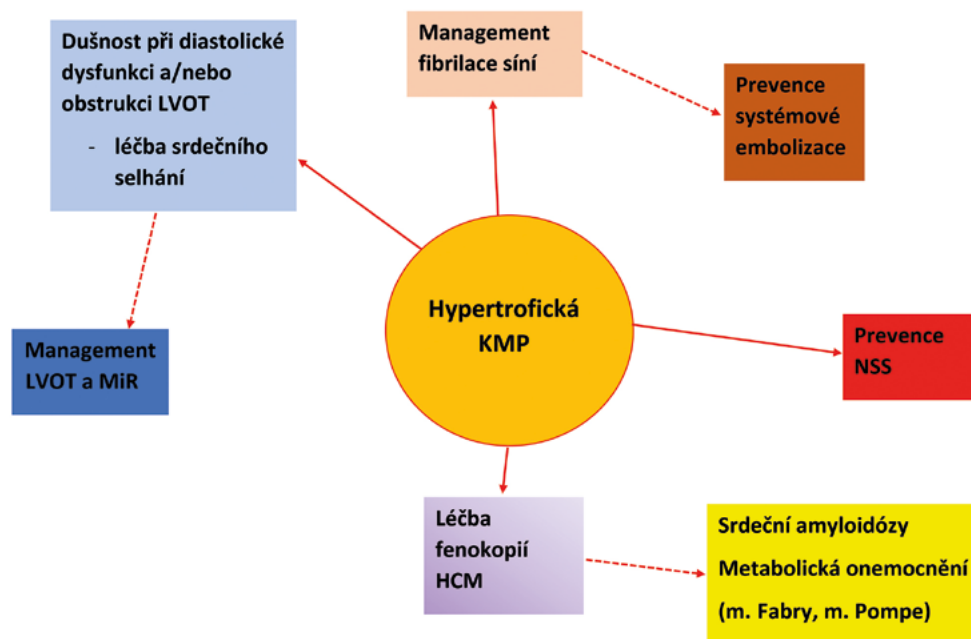
energie je během diastoly minimalizovaná. Méně výhodná je konformace s narušenou relaxací, kdy jen jedna hlavička je opřena o tlusté filamentum a není přístupná pro interakce s aktinem. Zatímco druhá hlavička interaguje s aktinem a spotřebovává energii (8–10). Patogenní mutace myosinu u pacientů s HCM ovlivňují strukturu a funkci motorické domény, výsledkem je zvýšená síla kontrakce motorické domény a zvýšená spotřeba ATP. Narušují také relaxaci kardiomyocytů. V laboratorních modelech byla dokumentována snížená populace myosinu v superrelaxovaném stavu a zvýšená populace myosinu s narušenou relaxací, což zhoršovalo relaxaci sarkomery a zvyšovalo spotřebu energie. V reakci na tyto změny vznikají kompenzační reakce, které patrně podporují progresi hypertrofie myokardu a intersticiální fibrózy (9, 10). Tuto nerovnováhu může příznivě ovlivnit inhibice srdečního myosinu. Inhibitor ATPázy srdečního myosinu

(mavakamten) snižoval u myšího modelu HCM disarray kardiomyocytů a intersticiální fibrózu (11). V případě modelů genetické HCM na myších kardiomyocytech a lidských indukovaných pluripotentních buňkách mavakamten korigoval hyperkontraktilitu a abnormální relaxaci (12).

Terapie

A) Současná doporučení pro management HCM

Obrázek 3 ukazuje hlavní terapeutické cíle u nemocných s hypertrofickou kardiomyopatií. V roce 2023 vyšla nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro management kardiomyopatií (4). K hlavním změnám došlo v algoritmu pro management srdečního selhání a obstrukce v LVOT, tyto změny budou podrobně rozebrány v další části tohoto textu. V platnosti zůstávají doporučení pro pravidelné sledování výskytu fibrilace síní pomocí EKG holterovské monitorace a nasazení antikoagulační léčby bez ohledu na CHA2DS2-VASc skóre. K malým změnám došlo v dosavadních doporučeních pro primární prevenci náhlé srdeční smrti (NSS) u nemocných s HCM. Klasickými rizikovými faktory jsou mladší věk, rostoucí maximální tloušťka stěn LKS, velikost levé síně a gradient v LVOT, dále rodinná anamnéza NSS u prvostupňového příbuzného ve věku do 40 let (při potvrzené diagnóze HCM v jakémkoli věku), záchyt nesetrválé komorové tachykardie nebo anamnéza neobjasněné synkopy. K dispozici je kalkulator rizika pro dospělé (věk ≥ 16 let) HCM Risk-SCD (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) i pro děti (věk < 16 let) HCM Risk-Kids (<https://primacy.shinyapps.io/calculator/>) (4). Implantace kardiovertoru-defibrilátoru k primární prevenci NSS je doporučována u dospělých pacientů s HCM s odhadovaným vysokým pětiletým rizikem NSS ($\geq 6\%$), může být zvážena i u středního rizika NSS (≥ 4 až $< 6\%$). Lze indikovat i u nízkého kalkulovaného rizika NSS ($< 4\%$) při přítomnosti ≥ 1 z dalších klinických rizikových faktorů, jako jsou rozsáhlé pozdní syčení gadoli-

Obr. 3. Přehled klinicky významných komplikací hypertrofické kardiomyopatie a jejich managementu (z archivu autora)

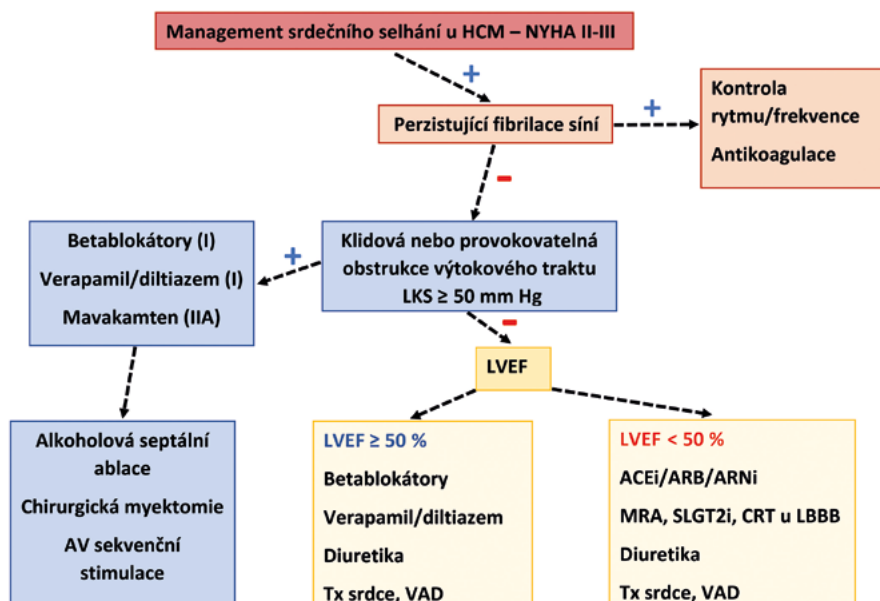
HCM = hypertrofická kardiomyopatie, KMP = kardiomyopatie, LVOTO = obstrukce výtokového traktu levé komory, MiR = mitrální regurgitace, NSS = náhlá srdeční smrt

niem (> 15 %) na magnetické rezonanci srdce nebo ejekční frakce LKS < 50 %. Podle těchto doporučení nehraje genotyp u predikce rizika NSS žádnou roli (4). Důležitá je také diagnostika a terapie léčitelných fenokopii HCM, jako jsou srdeční amyloidózy, Fabryho nemoc nebo glykogenózy. Tyto jednotky však nejsou předmětem tohoto sdělení.

B) Farmakoterapie srdečního selhání a obstrukce v LVOT

K zásadnímu posunu došlo v oblasti managementu srdečního selhání a zvláště obstrukce LVOT (Obr. 4). Ke stabilizaci srdečního selhání u pacientů s HCM a fibrilací síní přispívá udržení sinusového rytmu

i s použitím katetrizační ablace. Při neúspěchu této strategie alespoň adekvátní kontrola tepové frekvence. Zaměřujeme se na detekci obstrukce LVOT a její léčbu. U symptomatických pacientů korigujeme obstrukci v LVOT pomocí betablokátorů nebo verapamilu či diltiazemu. Při přetrvávání významného gradientu můžeme použít podle nových doporučení také inhibitor srdečního myosinu mavakamten (4), který je nově v České republice registrován. Tomuto léku bude věnován následující bod tohoto sdělení. Při selhání farmakoterapie lze ovlivnit významnou obstrukci v LVOT pomocí nefarmakologických metod, které budou zmíněny v poslední části tohoto textu. Určité léčebné

Obr. 4. Schéma managementu srdečního selhání u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií. Z archivu autora, modifikováno podle guidelines pro management kardiomyopatií z roku 2023 (3)

ACEi = inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB = blokátory receptoru pro angiotensin II, ARNi = inhibitory receptoru pro angiotensin II a neprilysinu, CRT = srdeční resynchronizační léčba, MRA = antagonisté mineralokortikoidního receptoru, SGLT2i = inhibitory kontransportéru sodíku a glukózy typ 2

možnosti máme také u neobstrukční formy HCM, kde podáváme při známkách srdečního selhání diuretika a při ejekční frakci LKS $\geq 50\%$ betablokátory nebo verapamil (4). Pokles ejekční frakce LKS pod 50% u pacientů s HCM signalizuje rozvoj těžké systolické dysfunkce, neboť pro tuto diagnózu je fyziologická supranormální ejekční frakce. V těchto případech aplikujeme stejnou farmakoterapii jako při srdečním selhání se sníženou ejekční frakcí (Obr. 4).

C) Mavakamten – inhibitor srdečního myosinu

Novým lékem pro obstrukční formu HCM je mavakamten. Mavakamten je selektivní allosterický nízkomolekulární inhibitor srdečního myosinu, který je prvním registrovaným lékem specificky zasahujícím do patofyziologie HCM (13). Podle preklinických studií mavakamten u HCM snižuje nadměrnou tvorbu myosin-aktinových můstků generujících kontrakci kardiomyocytu snížením počtu aktivních myosinových hlavic a posunem populace srdečního myosinu směrem k převaze super-relaxované formy. Výsledkem je snížení hyperkontraktility, zlepšení relaxace a snížení spotřeby energie v kardiomyocytech. Děje se tak reverzibilní inhibicí ATPázy srdečního myosinu (13).

Mavakamten byl nedávno registrován jako lék pro léčbu obstrukční formy HCM u pacientů ve třídě NYHA II až III s ejekční frakcí LKS $\geq 55\%$. Vedly k tomu dvě dvojité slepé randomizované studie fáze III. V roce 2020 byly publikovány výsledky studie EXPLORER-HCM (14). Do studie bylo zařazeno 251 symptomatických jedinců s HCM (NYHA II–III) a významnou obstrukcí v LVOT (gradient ≥ 50 mm Hg) na maximální tolerované dávce betablokátoru a/nebo verapamilu či diltiazemu. Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě mavakamtenem v dávce 2,5–15 mg denně nebo placebem, a to po dobu 30 týdnů. V pravidelných intervalech (2–4 týdny) byl sledován klinický stav, EKG, hladina mavakamtenu před podáním a echokardiografie včetně ejekční frakce LKS a gradientu v LVOT v klidu i po provokaci Valsalvovým manévrem. Dávka mavakamtenu byla centrálně upřesňována při přetrvávajícím gradientu v LVOT za kontroly hladin mavakamtenu a ejekční frakce LKS, což bylo zaslepeno směrem k pacientovi i lokálnímu studijnímu týmu (14). Podávání studijní medikace bylo vždy přerušeno při poklesu ejekční frakce LKS pod 50% a obnoveno při jejím vzestupu na 55% a více. Na začátku a na konci studie byla provedena spiroergometrie se stanovením spotřeby kyslíku na vrcholu zátěže (peak VO_2) a dále zátěžová echokardiografie. Primární cílový ukazatel byl definován jako vzestup peak VO_2 alespoň o $1,5$ ml/kg.min se současným zlepšením funkční NYHA třídy alespoň o jeden stupeň, nebo vzestup peak VO_2 alespoň o $3,0$ ml/kg.min bez ohledu na změny funkční třídy. Primární cílový ukazatel byl významně častěji dosažen u skupiny intervenované (37 %) nežli u skupiny placebové (17 %) ($p = 0,0005$). Významně byla ovlivněna i většina sekundárních cílových ukazatelů. V intervenované skupině došlo po 30 týdnech k významnému poklesu gradientu v LVOT v klidu i po Valsalvově manévru, a také gradientu ve LVOT po zátěži, u něhož byla průměrná změna v intervenované skupině -47 mm Hg a ve skupině placebové -10 mm Hg ($p < 0,0001$). Výrazné poklesy v gradientu v LVOT byly doprovázeny jen mírným poklesem ejekční frakce LKS v intervenované skupině, průměrně $-3,9\%$ oproti $-0,01\%$ ve skupině placebové. Podávání mavakamtenu bylo spojeno také s větším vzestupem peak VO_2 ($+1,4$ vs. $-0,1$ ml/kg.min; $p = 0,0006$) při spiroergometrii a větším zlepšení

kvality života dle Kansaského dotazníku. V intervenované skupině byl zaznamenán významný pokles N-terminálního BNP a ultrasenzitivního troponinu, které svědčily pro pokles plicních tlaků LKS a mechanického napětí jejich stěn. Důležitým nálezem bylo zlepšení NYHA třídy alespoň o jeden stupeň v 65% případů ve skupině intervenované a pouze v 31% ve skupině kontrolní; 95% CI 22,2 až 45,4; $p < 0,0001$ (14). Bezpečnost a tolerabilita mavakamtenu byly podobné placebu. U osmi pacientů byla zaznamenána závažná nežádoucí příhoda (typu SAE). Jednalo se o čtyři pacienty v intervenované skupině, dva pacienti rozvinuli stresovou kardiomyopatii a další dva pacienti fibrilaci síní. V placebové skupině měli čtyři jedinci fibrilaci síní vedoucí k SAE, v jednom případě doprovázenou srdečním selháním. Studijní terapie musela být dočasně přerušena pro pokles ejekční frakce LKS pod 50% u pěti pacientů (tři nemocných v intervenované a dvou nemocných v placebové skupině). Další čtyři pacienti v mavakamtenové skupině měli ejekční frakci LKS pod 50% na konci studie, u tří z nich se ejekční frakce upravila při dočasném vysazení před přechodem do extenze studie. Studijní intervence byla trvale ukončena pro nežádoucí účinky u dvou pacientů ve skupině s mavakamtenem, důvodem byla fibrilace síní a synkopa. Jeden pacient v placebové skupině zemřel náhlou smrtí (13, 14).

Druhá registrační studie byla publikována v roce 2022, jednalo se o studii VALOR-HCM, která byla provedena v USA (15). Do této randomizované dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 112 výrazně symptomatických pacientů s obstrukční HCM (93 % NYHA III a IV), u kterých byla plánována invazivní septální redukční terapie (většinou chirurgická myektomie septa). Nemocní byli randomizováni v polovině případů k mavakamtenu a v druhé polovině případů k placebu. Zásadním výsledkem bylo, že po 16 týdnech sledování 82 % pacientů v intervenované skupině a pouze 23 % ve skupině kontrolní nesplňovalo kritéria pro invazivní zárok. O alespoň jednu funkční třídu NYHA se zlepšilo 63 % nemocných ve skupině s mavakamtenem a pouze 21 % ve skupině placebové (15). Na konci této studie se 95 % pacientů v obou skupinách rozhodlo pokračovat v dlouhodobé extenzi místo toho, než by podstoupili invazivní septální ablaci. Byly reportovány výsledky extenze této studie po 32 týdnech sledování, které byly srovnatelné s výsledky z 16 týdnů (16).

Mavakamten je v České republice registrován pod názvem Camzyos k léčbě symptomatické obstrukční HCM u dospělých pacientů s NYHA třídy II–III. Podle SPC má léčba probíhat pod dohledem lékaře specializovaného na problematiku kardiomyopatií (17). Podmínkou zahájení léčby je ejekční frakce LKS $\geq 55\%$. Pro stanovení úvodní dávky mavakamtenu je třeba provést genotypizaci izoenzymu 2C19 cytochromu P450 (CYP2C19), neboť u pomalých metabolizátorů hrozí kumulace léčiva a zvýšené riziko systolické dysfunkce. Pro riziko embryotoxicity musí mít ženy ve fertilním věku před zahájením léčby negativní těhotenský test, během léčby účinnou antikoncepci a v té pokračovat až 6 měsíců po poslední dávce mavakamtenu.

Mavakamten je metabolizován v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450 CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %). Hlavní eliminační cestou je tedy polymorfní CYP2C19. Výjimkou jsou pomalí metabolizátoři CYP2C19 (např. s genotypem $*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$), u kterých převažuje degradace mavakamtenu přes izoenzym CYP3A4. Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19 se vyskytuje zhruba u 2 % u bělošské

populace (17). Terminální poločas mavakamtenu je 6 až 9 dní u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorů CYP2C19. Metabolismus mavakamtenu je zpomalen také u jaterní cirhózy funkčního stupně Child-Pugh A a B, zkušenosti nejsou u funkčního stadia C (17).

Léčivý prostředek Camzyos je dostupný ve formě perorálních tobolek v gramáži 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými gramážemi nebyla potvrzena, proto je zakázáno použít více tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít pouze jedna tobolka. U pomalého metabolizátora CYP2C19 nebo při neznámém genotypu CYP2C19 je doporučena počáteční dávka 2,5 mg perorálně jednou denně a maximální dávka je 5 mg denně. U ostatních fenotypů metabolizátorů přes CYP2C19 je doporučena úvodní dávka 5 mg denně a maximální dávka 15 mg denně. V SPC jsou podrobně rozebrány dávkovací algoritmy. Během prvních 12 týdnů se používá pouze nejnižší doporučená gramáž pro daný typ metabolizace přes CYP2C19 s echokardiografickými kontrolami ve 4., 8. a 12. týdnu. Při poklesu gradientu v LVOT pod 20 mm Hg při dávce 2,5 mg denně se podávání mavakamtenu na 4 týdny zastavuje. Pokud dojde k poklesu gradientu ve LVOT pod 20 mm Hg při dávce mavakamtenu 5 mg denně, sníží se dávka na 2,5 mg denně. Po 12 týdnech ponecháváme stávající dávku při ejekční frakci LKS v rozmezí 50–55 % bez ohledu na gradient, nebo když je gradient v LVOT pod 30 mm Hg při Valsalově manévru. Pokud je ale po 12 týdnech gradient v LVOT ≥ 30 mm Hg při Valsalově manévru a ejekční frakce LKS ≥ 55 %, dále navyšujeme dávku mavakamtenu na nejbližší vyšší gramáž, efekt kontrolujeme po 4 týdnech a při ejekční frakci ≥ 50 % pokračujeme v navýšené dávce dalších 8 týdnů. Další navýšení dávky je možné až v intervalu 12 týdnů od předchozí změny dávky opět na nejbližší vyšší gramáž, na maximálně 15 mg denně. Jinak postupujeme ve 12. týdnu u pomalých metabolizátorů, při titraci z 2,5 mg na 5 mg je nezbytná echokardiografická kontrola nejen ve 4. ale i 8. týdnu, maximální dávka je u nich 5 mg denně. Po dosažení individuální udržovací dávky mají být pacienti sledováni jednou za 12 týdnů včetně echokardiografie. Kdykoliv dojde k poklesu ejekční frakce LKS pod 50 %, léčba musí být na 4 týdny přerušena, dokud se ejekční frakce nevrátí na ≥ 50 %. Mavakamten potom restartujeme v gramáži o jeden stupeň nižší, při předchozí dávce 2,5 mg denně pokračujeme v dávce stejné. Léčbu trvale ukončíme, je-li při dávce 2,5 mg denně ejekční frakce LKS dvakrát po sobě < 50 %. Dalším důvodem pro ukončení léčby je absence jakéhokoli zlepšení v klinickém stavu nebo gradientu v LVOT po 4–6 měsících podávání mavakamtenu. Ejekční frakci LKS kontrolujeme také při závažné infekci nebo tachyarytmii (včetně fibrilace síní), v takové situaci se také nedoporučuje zvýšení dávky mavakamtenu (17).

Podávání mavakamtenu je kontraindikováno při hypersenzitivitě na jakoukoli složku léčiva, dále v graviditě a u žen ve fertilním věku bez účinné antikoncepce. Podávání mavakamtenu je kontraindikováno při souběžné léčbě kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4, a také je kontraindikováno při léčbě silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 nebo s neurčeným fenotypem CYP2C19. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu byly závratě (17 %), dušnost (12 %), systolická dysfunkce LKS (5 %) a synkopa (5 %) (17). SPC obsahují následující zvláštní upozornění. Hlavní z nich je riziko vzniku systolické dysfunkce LKS. Je znovu zdůrazněn možný výskyt dysfunkce LKS při interkurentních onemocněních, jako jsou

infekce a arytmie, a kromě toho také riziko srdečního selhání u pacientů, kteří podstupují velkou operaci srdce. Na vznik srdečního selhání kromě klinických a echokardiografických charakteristik upozorní také vzestup NT-proBNP, které za normálních okolností při léčbě mavakamtenem klesá. Druhou důležitou informací je upozornění na riziko srdečního selhání nebo ztrátu odpovědi na mavakamten v důsledku lékových interakcí. Nasazení či změna dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 a dále vysazení silného induktoru CYP3A4 nebo silného induktoru CYP2C19 mohou zvýšit riziko srdečního selhání. Na druhou stranu, vysazení či snížení dávky jakéhokoli inhibitoru CYP3A4 nebo CYP2C19, a také nasazení silného induktoru CYP3A4 nebo silného induktoru CYP2C19 může vést ke ztrátě terapeutické odpovědi na mavakamten. Třetí zvláštní upozornění se týká současného použití negativně inotropních léčiv. Bezpečnost současného použití mavakamtenu s disopyramidem či použitím mavakamtenu u pacientů užívajících betablokátory v kombinaci s verapamilem nebo diltiazemem není doložena. Poslední zvláštní upozornění se týká embryofetální toxicity, která již byla zmíněna (17).

D) Nefarmakologická léčba obstrukce v LVOT a další nefarmakologické možnosti

Při selhání farmakoterapie lze významnou obstrukci v LVOT (gradient ≥ 50 mm Hg) ovlivnit invazivními metodami (Obr. 4). Patří mezi ně alkoholová septální ablace (ASA), chirurgická myektomie v bazální části septa komor a také implantace kardiostimulátoru s umístěním komorové elektrody do hrotové části pravé komory se stimulací s krátkým atrioventrikulárním intervalem. V České republice se nejčastěji používá ASA. Podmínkou pro použití tohoto postupu je přítomnost vhodné septální větve na ramus interventricularis anterior, která zásobuje bazální část septa komor zodpovědnou za obstrukci v LVOT. Nesmí se však jednat o příliš rozsáhlou oblast, aby aplikovaný alkohol do této větve koronární tepny nezpůsobil příliš rozsáhlý infarkt myokardu. Při indikaci ASA je třeba počítat s rizikem atrioventrikulární blokády, které v některých kohortách dosahovalo až 10 % případů. Zhruba u 8 % pacientů je nutné ASA opakovat pro přetrvávající gradient v LVOT (18). Chirurgická myektomie se v našich podmínkách indikuje nejčastěji u pacientů, kde je třeba korigovat další nálezy, např. významnou mitrální regurgitaci, nebo revascularizovat koronární tepny. Dále se provádí u výrazně symptomatických pacientů s nízkým chirurgickým rizikem a nálezem nevhodným pro ASA. Riziko atrioventrikulární blokády se pohybuje u chirurgického výkonu pod 3 %, jen málokdy je třeba reintervence pro přetrvávající obstrukci v LVOT. Vzácnou komplikací chirurgické myektomie je však vznik významné aortální regurgitace nebo defektu septa komor. Tyto výkony je třeba soustřeďovat na specializovaných pracovištích, jako je IKEM. Dvoudutinová kardiostimulace se používá k ovlivnění obstrukce v LVOT tehdy, pokud je současně přítomna indikace k trvalé kardiostimulaci nebo nejsou schůdné jiné metody (19). Vzácně u HCM progreduje srdeční selhání do obrazu dilatace a systolické dysfunkce, méně často do restriktivního fenotypu HCM. Hovoříme o tzv. burn-out fázi HCM. U pacientů s blokem levého raménka Tawarova a šíří QRS nad 130 ms můžeme při systolické dysfunkci LKS (EF < 50 %) indikovat implantaci biventrikulárního kardiostimulátoru nebo defibrilátoru. Ve stadiu pokročilého srdečního selhání u těchto pacientů zvažujeme možnost srdeční transplantace nebo implantace mechanické srdeční podpory.

Závěr

Došlo k významnému pokroku znalostí o patofyziologii HCM a objevily se nové léčebné možnosti tohoto onemocnění. Naprostou většinu

zásadních léčebných modalit máme k dispozici na Klinice kardiologie IKEM. Pacienty s diagnózou HCM u nás rádi vyšetříme a pokusíme se pro ně stanovit optimální léčebný plán.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Přednášková a poradenská činnost pro společnost Bristol-Myers Squibb. **Financování:** Práce byla podpořena výzkumným programem Karlovy univerzity „Cooperatio – Kardiovaskulární vědy“ **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Tear D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
2. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. *Heart*. 2008;94(10):1258-63.
3. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990;62:999-1006.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-3626.
5. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770.
6. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1590-1595.
7. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348(4):295-303.
8. Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases. *Biophys J*. 2014;106(6):1236-49.
9. Alamo L, Ware JS, Pinto A, et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Elife*. 2017;6:e24634.
10. Adhikari AS, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. β -Cardiac myosin hypertrophic cardiomyopathy mutations release sequestered heads and increase enzymatic activity. *Nat Commun*. 2019;10(1):2685.
11. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*. 2016;351(6273):617-21.
12. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(10):828-842.
13. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivetto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2023; 44(44):4622-4633.
14. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69.
15. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:95-108.
16. Desai MY, Owens AT, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive HCM referred for septal reduction therapy: outcomes through 32weeks. *Circulation* 2023;147:850-63.
17. SPC Camzyos: https://prehledy.sukl.cz/prehled_levic.html#/detail-reg/0271791.
18. Liebrechts M, Vriesendorp PA, Ten Berg JM. Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Word of Endorsement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):481-488.
19. Nishimura RA, Holmes DR Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1320-7.