

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 užitrována 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 plnicích 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 zákrok. 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