

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 Valsalvově manévru. Pokud je ale po 12 týdnech gradient v LVOT ≥ 30 mm Hg při Valsalvově 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 betablokatory 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 revaskularizovat 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.