

Deset principů personalizované léčby hypertrofické obstrukční kardiomyopatie: od algoritmů k individuálnímu rozhodování

Josef Veselka

JV Cardiology, Praha

Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (HOCM) je onemocnění, které známe desítky let, ale teprve poslední dvě dekády se zásadně mění způsob, jakým o něm uvažujeme i jak pacienty s touto chorobou léčíme.

Historicky byli nemocní se symptomatickou HOCM léčeni především betablokátory, non-dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů, v některých zemích i disopyramidem (1–3). Tato léčba má dvě nesporné výhody: je levná a její bezpečnostní profil je velmi dobře popsán. Přesto však platí, že u velké části pacientů nedokáže dlouhodobě zajistit dostatečnou úlevu od symptomů ani normalizaci hemodynamických parametrů. Pokud navíc zohledníme, že tito pacienti jsou často v produktivním věku a jejich očekávání sahají daleko za hranici pouhého krátkodobého nebo střednědobého přežití, ukazuje se limit tradiční farmakoterapie ještě zřetelněji. Tato klasická terapie nebyla navíc nikdy podepřena silnými daty z randomizovaných studií, ale pouze empirií. Moje osobní zkušenost z léčby pacientů s HOCM během téměř tří dekád navíc ukázala, že podávání těchto lékových skupin má pro reálnou kvalitu života HOCM pacientů jen velmi omezený efekt.

V klasickém terapeutickém schématu platí, že pokud limitující symptomy přetrvávají i přes klasickou vstupní farmakoterapii, můžeme zvažovat další možnosti. V současných doporučených postupech se jako další krok dávají ke zvážení inhibitory srdečního myosinu (cardiac myosin inhibitors, CMI) nebo septální redukční

terapie (septal reduction therapy, SRT), reprezentovaná chirurgickou myektomií a alkoholovou septální ablací (ASA). Americká doporučení připouštějí volbu mezi CMI a SRT v závislosti na preferencích pacienta a zkušenosti centra, zatímco evropská doporučení dávají formálně přednost CMI jako léčbě druhé linie a SRT odsunují až na třetí pozici (1–2). Rozdíly v algoritmech odrážejí nejen odlišné zdravotnické systémy, ale také různou míru důrazu na invazivní versus medikamentózní strategii.

Ať už je ale formální terapeutický algoritmus jakýkoliv, cílem léčby je kvalita života konkrétního pacienta a v lepším případě i jeho délka. A protože je HOCM onemocněním velmi heterogenním, nemůže v této situaci v žádném případě obstát mechanické uplatňování jednoho univerzálně platného algoritmu.

Do této debaty nyní vstupují data z registrů i randomizovaných studií s CMI, která jednoznačně ukazují, že mavacamten a nově i aficamten dokážou významně snížit levokomorovou obstrukci, snížit dušnost (zlepšení NYHA třídy) a zvýšit maximální spotřebu kyslíku, a to dokonce i u části pacientů, kteří byli dlouhodobě považováni za kandidáty SRT. Také se jednoznačně ukázalo, že aficamten je u symptomatických pacientů prakticky ve všech standardně měřených parametrech účinnější než metoprolol (4–6).

Současně však víme, že ne všichni nemocní reagují stejně, část z nich léčbu CMI toleruje hůře a u části dochází k přechodnému nebo i výraznějšímu poklesu ejekční frakce.

Data z dlouhodobého sledování jsou zatím omezená, což je důležité zejména u mladých pacientů, kteří budou žít s diagnózou HOCM ještě desítky let. Mavacamten a aficamten tak bezesporu přinášejí změnu klasického paradigmatu v léčbě HOCM, ale univerzálním řešením pro všechny pacienty ani zdaleka nejsou.

Septální redukční terapie zůstává i nadále významnou alternativou léčby HOCM. Chirurgická myektomie má více než padesátiletou historii a patří k nejlépe standardizovaným výkonům v oblasti strukturálních srdečních onemocnění. V centrech excelence dosahuje periprocudurální mortality pod jedno procento, přináší trvalé odstranění obstrukce a u řady pacientů i korekci mitrální regurgitace (1–3). Alkoholová septální ablace, zavedená do klinické praxe před třiceti lety, se stala méně invazivní alternativou zejména pro starší a rizikovější pacienty, ale postupně i pro vybrané mladší nemocné. V rukou zkušených týmů vykazuje srovnatelnou dlouhodobou mortalitu i kvalitu života jako myektomie, přičemž umožňuje perkutánní přístup bez nutnosti sternotomie a mimotělního oběhu (1–3). Je však třeba zdůraznit, že tyto výsledky platí pouze tam, kde ASA není raritním výkonem, ale běžnou součástí intervenčního programu (7).

Jenže v zemi s jedenáctimilionovou populací je obtížné zajistit pacientům přístup k odborníkům, kteří by měli dostatek zkušeností se všemi terapeutickými alternativami. Jednoduché to totiž není ani v mnohem vět-

ších evropských zemích nebo v USA (8). Proto je nutné řídit se v léčbě HOCM nejen daty vzniklými na pracovištích s například desetinásobně nižší mortalitou myektomie, než je v institucích ve střední Evropě, ale i několika principy vedoucími především k personalizované léčbě těchto nemocných.

První princip personalizace: odmítnout dichotomii

Začneme tím, co personalizovaná léčba není. Není to souboj neinvazivních a farmakoterapeuticky zaměřených kardiologů s jejich intervenčními kolegy, ani rigidní dělení pracovišť na ta, která dělají ASA, oproti těm, která preferují myektomii nebo pouze podávají CMI. V posledních letech jsem jak u nás doma, tak i v zahraničí sledoval zcela odlišné léčebné algoritmy v závislosti na tom, ke kterému typu odborníka se pacienti dostali a jaký reálný přístup k velice drahým CMI měli. Tentýž pacient může být na jednom pracovišti označen za ideálního kandidáta ASA, jinde mu je doporučena chirurgická myektomie a ve třetí instituci mu je nabídnuta výhradně medikamentózní léčba s tím, že jakýkoli invazivní zákrok se jim jeví jako příliš riskantní. Skutečně individualizovaná péče však nezačíná výběrem metody, ale ochotou přiznat, že všechny tři přístupy mají své místo a mohou se navzájem doplňovat. Personalizace tedy znamená, že o optimální strategii nerozhoduje „kmenová příslušnost“ lékaře, ale komplexní posouzení klinické situace.

Druhý princip: centralizace do zkušených center

Druhou podmínkou personalizované léčby je existence center, která jsou schopna nabídnout celé spektrum možností – od optimalizace farmakoterapie přes podávání CMI až po chirurgickou myektomii a ASA. Chirurgická myektomie i ASA patří mezi výkony, u nichž je závislost výsledků na objemu výkonů velmi výrazná. V centrech excelence je perioperační mortalita myektomie nízká, avšak v nízkooobjemových nemocnicích bývá deseti- až patnáctinásobně vyšší (9). Podobně u ASA platí, že pracoviště s omezenými zkušenostmi vykazují vyšší riziko komplikací i několikanásobně horší dlouhodobé výsledky (10). Není tedy možné hovořit o personalizované léčbě, pokud

je pacient nucen volit mezi suboptimálními možnostmi jen proto, že se nachází ve špatném geografickém regionu. Centralizace péče o nemocné s těžce symptomatickou HOCM do specializovaných center by proto měla být vnímána jako základní organizační předpoklad personalizované medicíny.

Třetí princip: cílem je eliminace gradientu, nikoli pouze jeho snížení

Obstrukce ve výtokovém traktu levé komory je determinujícím faktorem symptomů a pravděpodobně i prognózy. Některá data naznačují, že každé snížení levokomorového gradientu o jeden mm Hg může být spojeno s jedním procentním zlepšením prognózy (11–12). I když jde o výrazné zjednodušení komplexního problému, sdělení je jasné: cílem léčby by nemělo být určité přijatelné zlepšení stavu pacienta, nýbrž kompletní eliminace obstrukce při zachování bezpečnosti. Z tohoto pohledu je důležité koncipovat léčebnou strategii tak, aby vedla k trvalému vymizení gradientu – ať už kombinací CMI a SRT, nebo jedním z těchto přístupů použitým dostatečně důsledně. Kompromisní řešení, při nichž zůstává významná reziduální obstrukce, mohou být krátkodobě přijatelná, ale dlouhodobě pravděpodobně nepřinášejí optimální prognostický efekt.

Čtvrtý princip: respekt k anatomické heterogenitě

Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie není homogenním onemocněním, ale spíše nesmírně širokým spektrem nejrozličnějších fenotypů. U některých pacientů dominuje masivní hypertrofie bazálního septa, u jiných elongace mitrálních cípů, abnormálně uložené papilární svaly nebo midventrikulární obstrukce. Někdy je přítomna významná mitrální regurgitace, jindy nikoli. Z toho plyne, že jeden standardní terapeutický výkon pro všechny pacienty neexistuje, stejně jako není racionální podávat všem těmto nemocným jednotnou farmakoterapii.

Lze si proto jednoduše představit, že u jednoho nemocného bude optimálním postupem myektomie kombinovaná s plastikou mitrální chlopně, u jiného ASA cílená do jediné septální větve, u třetího sekvenční podání mavacamte- nu s následnou ASA malé části septa. Klíčovou roli zde hraje detailní morfologické zhodno-

cení pomocí echokardiografie, magnetické rezonance a v některých případech i CT či 3D tištěných modelů. Personalizace bez detailního popisu morfologie je tedy nemyslitelná.

Pátý princip: pochopení odlišných mechanismů účinku

Každá z dostupných metod zasahuje do patofyziologické kaskády HOCM na jiné úrovni. Inhibitory myosinu snižují kontraktilitu a zpomalují ejekci, čímž snižují dynamickou složku obstrukce. Myektomie mechanicky odstraňuje hypertrofovanou část septa a často zároveň upravuje mitrální aparát, čímž eliminuje samotný anatomický substrát obstrukce. Alkoholová septální ablace na základě cíleně indukované nekrózy a následné jizvy remodeluje bazální septum a tím rozšiřuje výtokový trakt. Tato rozdílnost není argumentem pro rivalitu, ale naopak pro komplementaritu: to, co nelze vyřešit farmakologicky (funkčně), může být korigováno chirurgicky (anatomicky). Personalizovaná strategie by měla zohlednit, ve které části patofyziologické kaskády má konkrétní pacient dominantní problém a na tuto oblast cílit primární intervenci.

Šestý princip: otevřené přiznání rizik

Personalizovaná léčba neznamena pouze maximalizaci účinnosti, ale i otevřenou diskusi o rizicích. U CMI známe střednědobá data o účinku na symptomy i gradient, víme o riziku přechodného poklesu ejekční frakce a nutnosti pravidelného echokardiografického monitorování. Neznáme však dosud plně dlouhodobý bezpečnostní profil, zejména u mladších nemocných. U myektomie i ASA víme, že výsledky v centrech excelence jsou výborné, ale zároveň si musíme přiznat, že v běžné praxi je dokonce větší část zákroků prováděna v méně zkušených institucích (7–10). Pacient by tedy měl mít možnost rozhodnout se na základě realistického popisu přínosů a rizik, nikoli na základě neúplných nebo zkreslených informací.

Sedmý princip: ekonomická udržitelnost a spravedlivý přístup

Celoživotní léčba pomocí CMI představuje pro většinu zdravotních systémů světa velkou finanční zátěž. Vysoká cena tak může

limitovat jejich dostupnost, což mi potvrdila řada zahraničních kolegů. Alkoholová septální ablace a myektomie naproti tomu znamenají jednorázovou, byť vysoce specializovanou intervenci s dlouhodobým efektem. Je pravděpodobné, že v řadě chudších regionů ve světě tak ASA zůstane nejčastějším způsobem léčby těžce symptomatických nemocných právě proto, že spojuje relativně nízkou cenu s vysokou účinností a dlouhodobým výsledkem. Personalizovaná léčba musí brát v úvahu i tuto rovinu: není etické nabídnout pacientovi ideální farmakologickou léčbu, kterou však systém nebo sám pacient nejsou schopni financovat dlouhodobě. I s podobnými kazuistickými sděleními jsem již byl v posledních měsících konfrontován.

Současně platí, že ani levnější výkon by neměl být indikován jen proto, že je okamžitě dostupný, pokud pro konkrétního pacienta nepředstavuje optimální řešení.

Osmý princip: redefinice výsledných cílových ukazatelů

Tradiční hodnocení účinnosti léčby HOCM se opírá o redukcí levokomorového gradientu a maximální spotřeby kyslíku, změnu NYHA třídy, výskyt resuscitací a defibrilačních výbojů a také kardiovaskulární či celkové mortality. Tyto výsledné cílové ukazatele jsou nepochybně důležité a zůstávají základem klinického výzkumu. Z pohledu pacienta však nepostihují všechny stránky jeho života s HOCM. Pro

nemocného může být stejně důležité, zda je schopen vrátit se do práce, zda není opakovaně hospitalizován, zda nemusí měnit zaměstnání nebo zda není odkázán na dlouhodobou podporu systému sociálního zabezpečení. Skutečně personalizovaná léčba vyžaduje, abychom do hodnocení výsledků systematicky začlenili i socio-ekonomické parametry, jinak nebudeme vědět, jaké dopady má naše léčba na reálný život. Z tohoto pohledu je třeba, aby budoucí studie s CMI i se SRT zahrnovaly širší spektrum výsledných cílových ukazatelů a umožnily tak srovnat nejen hemodynamický efekt, ale i dopad na pracovní schopnost, soběstačnost a všemožná pracovní omezení.

Devátý princip: aktivní role pacienta a sdílené rozhodování

Bez ohledu na to, jak sofistikované jsou naše diagnostické a terapeutické možnosti, zůstává klíčovým prvkem rozhodovacího procesu pacient. Měl by být informován nejen o bezprostředních rizicích jednotlivých postupů, ale i o jejich dlouhodobých důsledcích, a to včetně nutnosti pravidelného sledování u CMI, možností opakování ASA, případných náhrad chlopní při chirurgických výkonech či změny symptomatologie s věkem. Sdílené rozhodování není formální podpis informovaného souhlasu, ale proces, v němž pacient rozumí tomu, proč je mu konkrétní strategie doporučena, a má možnost ji přijmout nebo

odmítnout. V éře personalizované medicíny by se diskuze o léčbě HOCM měla za optimálních okolností podobat spíše partnerské poradě než jednostrannému oznámení o indikaci.

Desátý princip: otevřenost k budoucím kombinovaným strategiím

Kombinace SRT a CMI, ať už v podobě farmakoterapie před výkonem, po výkonu nebo v dlouhodobém sledování, může přinést největší benefit těm pacientům, u nichž izolované použití jedné metody nepřináší optimální výsledek. Není těžké si představit, že budoucí algoritmy již nebudou stavět CMI a SRT proti sobě, ale budou je chápat jako dva navzájem se doplňující přístupy, mezi nimiž lze plynule přecházet podle aktuální potřeby pacienta, vývoje onemocnění i změny jeho životní situace. Typickým příkladem mohou být právě nemocní po SRT s reziduálními symptomy, pro které představuje přidání CMI logický a daty podporovaný krok.

Personalizovaná léčba HOCM vyžaduje centralizaci péče, detailní morfologickou diagnostiku, pochopení rozdílných mechanismů jednotlivých metod, poctivé zhodnocení rizik, respekt k ekonomické realitě a systematické zapojení pacienta do rozhodování. V podstatě to znamená, že pomocí těchto opatření modernizujeme klasický přístup medicíny založené na evidenci a přidáváme k ní nové principy, které lépe zohledňují potřeby pacientů.

LITERATURA

1. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:2324-405.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503-626.
3. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253-1267.
4. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:759-769.
5. Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390:1849-1861.
6. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al. Aficamten or metoprolol monotherapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;393:949-960.
7. Veselka J, Faber L, Jensen MK, et al. Effects of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2018;34:16-22.
8. Naidu SS. Performance volume thresholds for alcohol septal ablation in treating hypertrophic cardiomyopathy: guidelines, competence statements, and now data. *Can J Cardiol*. 2018;34:13-15.
9. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, et al. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from nationwide inpatient sample [1998–2010]). *Am J Cardiol*. 2014;114:1390-1395.
10. Veselka J, Liebrechts M, Cooper R, et al. Impact of centre experience on complete clinical and haemodynamic response after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2026;442:133865.
11. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J*. 2016;37:1517-23.
12. Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1933-1941.