

sarkolemy kardiomyocytů, konkrétně těžkého řetězce beta myozinu a myozin vázajícího proteinu C. Onemocnění má tzv. vysokou penetranci, a tedy i častý familiární výskyt. Bohužel je genetická etiologie komplikována faktem, že identifikovaná mutace bývá detekována u necelé poloviny testované populace. Dosud je známo několik set genů asociovaných s touto kardiomyopatií. Navíc hypertrofická kardiomyopatie se může vyskytovat i u metabolických a neuromuskulárních poruch jako souběžné onemocnění, jako je Fabryho nemoc, Friedreichova ataxie, Danonova nemoc, ale i další (5).

Spouštěčem onemocnění může být extrémní fyzická námaha nebo prudká změna hladin iontů. Hypertrofickou kardiomyopatií často provází diastolická dysfunkce a ve většině případů i hyperdynamická funkce levé komory s její neporušenou systolickou funkcí. Obstrukce je detekovatelná zhruba v 70 % případů a hraje tak významnou roli v rozvoji srdečního selhání a prognóze pacientů. Bývá také přítomna diastolická dysfunkce levé komory, která může být u některých pacientů podkladem rozvoje srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (6).

Klinický obraz je velice rozmanitý, zahrnuje asymptomatické případy až po pacienty s maligní arytmií nebo náhlou srdeční smrtí a může se objevit kdykoliv během života jedince. Jak již bylo uvedeno výše, pacienti si mohou stěžovat na bolesti na hrudi nebo jeho diskomfort, námáhavou dušnost, palpitace, synkopální nebo presynkopální stavy a spoustu dalších. Velká část pacientů má dobrou prognózu a je bez rozvoje vážných patologií (5–7).

V rámci režimových opatření je nutno odstranit extrémní fyzickou aktivitu a výkonnostní sporty. Také je doporučováno dodržování zásad zdravého životního stylu, abstinence kouření a alkoholových či drogových excesů, které by mohly ovlivnit rovnováhu elektrolytů a potencionálně vyvolat maligní arytmií. U asymptomatických pacientů nemusí být medikamentózní terapie vůbec nutná (5).

U symptomatických pacientů, u nichž je pozorován významný dopad na kvalitu jejich života, představují dosavadní terapeutické možnosti betablokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil), případně antiarytmika (di-

sopyramid) či diuretika nebo ACE inhibitory. V nedávné době však v klinických studiích prokázal inhibitor srdečního myozinu mavakamten signifikantní zmírnění symptomů, jež u pacientů vedlo až k možnosti odložení invazivní léčby (6, 7).

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Látka moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, tím snižuje (nebo u HCM normalizuje) pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci a také posouvá veškerý myozin do energeticky úsporného, superrelaxovaného stavu, který je však možné ihned aktivovat. Nadměrná tvorba příčných můstků a dysregulace superrelaxovaného stavu myozinu jsou mechanistickými znaky HCM, které mohou vést k hyperkontraktilitě, poruše relaxace, nadměrné spotřebě energie a napětí stěny myokardu. U pacientů s HCM inhibice srdečního myozinu pomocí mavakamtenu normalizuje kontraktilitu, snižuje dynamickou obstrukci LVOT a zlepšuje plnicí tlaky srdce (8).

Mavakamten řadíme do farmakoterapeutické skupiny Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB24. Schválený léčivý přípravek je k dispozici ve formě tvrdých tobolek, slouží k perorálnímu podání obsahující mavakamten v dávkách 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 15 mg.

Mavakamten je oficiálně schválen a indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (*New York Heart Association*, NYHA, třída II–III) u dospělých pacientů.

Tento článek se pokusí detailně shrnout dosavadní poznatky o použití mavakamtenu ve schválené indikaci.

## Mechanismus působení

Zásadní pozici v patofyziologii HCM hraje hyperkontraktilita a porucha relaxace myokardu, jejichž příčinou je nadbytečná tvorba systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci vyplývající z poruchy aktivace a inaktivace myozinu. Za fyziologických stavů zůstává v neaktivním stavu 40–50 % myozinových hlavic, zatímco u HCM je to pouze 15–20 % (9).

Jak již bylo zmíněno v úvodu, mavakamten (dříve znám jako MYK-461) je malá molekula,

kteřá selektivně a reverzibilně inhibuje beta-kardiální myozin-ATPázu, čímž moduluje počet kontraktibilních myozinových hlavic, a tím snižuje pravděpodobnost systolického a diastolického křížového můstku. Jedná se *de facto* o prvního zástupce léčiv zvaných inhibitory myozin-ATPázy. Působením mavakamtenu se myozin dostává do energeticky úsporného, super-relaxovaného stavu, který je zároveň možné okamžitě aktivovat a projevuje se snížením obstrukce LVOT. Na počátku terapie dochází k reverzibilnímu poklesu ejekční frakce levé komory závislému na dávce. Doporučuje se zvýšená opatrnost při zahájení léčby z důvodu rizika srdečního selhání a lék není doporučen u pacientů s EF LK < 55 %. V průběhu terapie je doporučeno na 4 týdny léčivo vysadit, pokud EF LK poklesne pod 50 (10).

## Preklinické studie mavakamtenu

V *in vivo* studii zabránilo podávání mavakamtenu 1) rozvoji hypertrofie u myší s HCM, u kterých se ještě nevyvinulo ztlouštění myokardu, a 2) zvrátilo hypertrofii u myší s HCM s prokázanými hypertrofickými srdečními změnami v důsledku snížení exprese profibrotických a prohypertrofických genů. Histopatologické studie potvrdily, že mavakamten zabránil rozvoji myokardiální fibrózy a poruchy kardiomyocytů. Některé z těchto změn však zůstaly ireverzibilní, jak potvrdila histopatologie potvrzující přetrvávající fibrózu myokardu a poruchu kardiomyocytů (11).

Histopatologie neléčených srdcí myší s HCM ukázala nerovnoměrnou fibrózu v celém myokardu podobně jako lze vidět v srdeční tkáni pacientů s HCM. Na druhou stranu myší s HCM léčené mavakamtenem měly fibrózu minimální (11). Mavakamten vedl k na dávce závislému snížení maximálního napětí a frakčnímu zkrácení v izolovaném modelu srdečního svalového vlákna (12) a vedl k regresi tloušťky stěny levé komory u myší s HCM (11).

Celkově tyto *in vivo* studie naznačují, že mavakamten má potenciál vyvolat regresi hypertrofie a může zabránit rozvoji srdeční hypertrofie a fibrózy a naznačují, že mavakamten může vykazovat podobný účinek u lidí (13).

Další preklinické nálezy získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po