

V současné době již existují doporučené postupy pro optimální použití mavakamtenu v klinické praxi, i když se zatím zdá, že betablokátory a blokátory kalciových kanálů budou i nadále stát jako první volba léčby u většiny pacientů s HCM, přinejmenším dokud nebudou k dispozici dlouhodobější údaje. Dlouhodobé studie bezpečnosti však mohou v budoucnu snížit požadavky na klinické monitorování pacientů při medikaci a mohou tak umožnit implementaci v širším měřítku. Dlouhodobé studie budou navíc informovat o otázkách, zda mavakamten mění dlouhodobé klinické výsledky a ovlivňuje rozvoj hypertrofických a fibrotických změn v postiženém myokardu. Pokud studie potvrdí tyto hypotézy, mohl by se mavakamten v blízké budoucnosti stát preferovanou léčebnou možností první volby pro symptomatickou HCM (22). Oficiální doporučení z roku 2023 staví mavakamten do úrovně IIa v kombinaci s betablokátořem nebo inhibitorem kalciového kanálu (23).

Limitace použití mavakamtenu

Přestože se mavakamten dosud ukazuje jako vysoce účinný lék pro symptomatickou HCM, existují určité potíže s jeho použitím v klinické praxi. Velikým omezením jeho použití v praxi je, že by neměl být používán u pacientů s LVEF < 55 %, což mnoho pacientů s déle trvající kardiomyopatií vyřazuje. Navíc je jeho použití kontraindikováno u těhotných pacientek a pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že interagují s CYP2C19 a CYP3A4 isoformami. Dále pravidelná echokardiografická vyšetření

Tab. 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
	Synkopa	Časté
Srdeční poruchy	Systolická dysfunkce ^a	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Velmi časté

^aDefinováno jako LVEF < 50 % s příznaky nebo bez nich

pro hodnocení ejekční frakce jsou zde v rámci optimálního monitoringu zásadní, což však zvyšuje celkové náklady systému zdravotní péče a v některých případech i pacienta.

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu jsou závratě (17%), dušnost (12%), systolická dysfunkce (5%) a synkopa (5%).

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených mavakamtenem ve dvou studiích fáze 3 jsou uvedeny v tabulce 1. Celkem 179 pacientů dostávalo denní dávku 2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg mavakamtenu. Medián délky léčby pacientů, kteří dostávali mavakamten, byl 30,1 týdnů (rozmezí: 1,6 až 40,3 týdne).

Systolická dysfunkce

V klinických studiích fáze 3 došlo u 5% (9/179) pacientů ve skupině s mavakamtenem během léčby k reverzibilnímu snížení LVEF na < 50% (medián 45%: rozmezí 35–49%). U 56% (5/9) těchto pacientů bylo snížení pozorováno bez dalších klinických projevů. U všech pacientů léčených mavakamtenem došlo po přerušení podávání mavakamtenu k úpravě LVEF a všichni léčbu ve studii dokončili.

Dušnost

V klinických studiích fáze 3 byla dušnost hlášena u 12,3% pacientů léčených mavakamtenem v porovnání s 8,7% pacientů užívajících placebo. Ve studii EXPLORER-HCM byla většina (67%) příhod dušnosti hlášena po přerušení léčby mavakamtenem, s mediánem doby do nástupu 2 týdny (rozmezí 0,1–4,9) po poslední dávce.

Závěrem

Do dnešní doby je léčba HCM omezena pouze na několik farmakologických látek, které nebyly studovány s optimální vědeckou náročností na důkazy. S dostupností mavakamtenu, nového inhibitoru myozinu zaměřeného na základní příčinu mnoha symptomů souvisejících s HCM, se léčba této choroby stává účinnější. V klinické praxi je zároveň potřeba mít na paměti současné limitace léčby – a to především pečlivý monitoring pacienta a s ním spojenou titraci dávky mavakamtenu, dále pak hodnocení možných lékových interakcí. Dosavadní data nicméně naznačují, že mavakamten může změnit trajektorii léčby onemocnění a stát se v budoucnosti lékem první volby pro pacienty s HCM.

LITERATURA

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
- Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. JACC Heart Fail. 2018;6(5):364-375.
- Staněk V. Kardiologie v praxi. Asclepius. Praha. 2014;376.
- Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca2+ flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(3):H715-722.
- Kuusisto J, Sipola P, Jääskeläinen P, et al. Current perspectives in hypertrophic cardiomyopathy with the focus on patients in the Finnish population: a review. Ann Med. 2016;48(7):496-508.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2017;389(10075):1253-1267.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017;121(7):749-770.
- Mediately [on-line]. [cited 2024 Jan 24]. CAMZYOS SMG

- Tvrda tobolka. Available from: <https://mediately.co/cz>.
- Olivotto I, Orezziak 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. The Lancet. 2020;396(10253):759-769.
- Quintana E, Bajona P, Myers PO. Mavacamten for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet. 2021;397(10272):369.
- Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. Science. 2016;351(6273):617-621.
- Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, et al. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(2):97-104.
- Reyes KRL, Bilgili G, Rader F. Mavacamten: A First-in-class Oral Modulator of Cardiac Myosin for the Treatment of Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Heart Int. 2022;16(2):91-98.
- Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten Tre-

- atment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. Ann Intern Med. 2019;170(11):741-748.
- Siontis KC, Abreau S, Attia ZI, et al. Patient-Level Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: Longitudinal Treatment and Clinical Biomarker Correlations. JACC Adv. 2023;2(8):100582.
- Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. Am Heart J. 2021;239:80-89.
- Bristol-Myers Squibb. A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE) [on-line]. clinicaltrials.gov; 2023 Feb [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT03723655. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723655>.
- Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, et al. A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1993;21(7):1672-1679.