

Novinky ve farmakoterapii hypertrofické kardiomyopatie

Michael Jenšovský, Veronika Puchnerová, Jiří Bonaventura, Petr Ošťádal

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je geneticky podmíněné onemocnění s nutností komplexní diagnostiky a s neustále se vyvíjejícími možnostmi terapie. V souhrnném článku představujeme novinky ve farmakoterapii HCM za rok 2025. Zaměřujeme se na výsledky nejnovějších studií s inhibitory myosinu a jejich implikace pro klinickou praxi a přehledně shrneme studie doposud provedené. V krátkosti popisujeme i experimentální terapie s novými mechanismy účinku v různých fázích vývoje. Představujeme také současnou organizaci péče o pacienty s HCM v České republice.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, inhibitory myosinu, mavakamten, afikamten.

Novel therapies for hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disease that requires complex diagnostics and evolving therapeutic options. We present advances in pharmacotherapy of HCM in the year 2025. We focus on the results of trials involving myosin inhibitors and the implications of these studies on daily practice. Additionally, we explore experimental therapies with novel mechanisms of action in different stages of development. Lastly, we describe the current structure of expert centers that care for HCM patients in the Czech Republic.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, myosin inhibitors, mavacamten, aficamten.

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je jedno z nejčastějších geneticky podmíněných onemocnění v kardiologii a vzhledem k prevalenci 1 : 250 až 1 : 500 se s pacienty s HCM v klinické praxi setkáme často. HCM je unikátním variabilním fenotypem u jednotlivých pacientů a vyžaduje expertní sledování vzhledem k nutnosti komplexní diagnostiky, stratifikace rizika náhlé srdeční smrti (SCD, sudden cardiac death) a v některých případech terapii obstrukce výtokového traktu levé komory (LVOT) či srdečního selhání. Diagnostika zahrnuje zobrazovací metody (echokardiografii, magnetickou rezonanci), genetické vyšetření (ve spolupráci s klinickým genetikem), monitoraci srdečního rytmu a v rámci diferenciální diagnostiky často i vyloučení ischemické choroby srdeční (CT koronarografie, selektivní koronarografie). Význam sledování pacientů v expertním centru stoupá i díky neustále se vyvíjejícím přístupům ke stratifikaci a prevenci náhlé srdeční smrti a rozšiřujícím se možnostem terapie (farmakoterapie, intervenční a chirurgická léčba). V posledních letech je tématu HCM věnována stále větší pozornost právě vzhledem

k novým možnostem cílené terapie, zejm. v oblasti redukce obstrukce LVOT. V přehledovém článku představujeme nejvýznamnější novinky v péči o pacienty s HCM za uplynulý rok a přehled současných možností farmakoterapie HCM.

Inhibitory myosinu – mavakamten

Mavakamten je první dostupný zástupce nové kategorie léčiv – inhibitorů myosinu. Mechanismem účinku inhibitorů myosinu je selektivní inhibice ATPázy lokalizované v srdečním myosinu, čímž redukuje počet vazeb formovaných mezi aktinem a myosinem při srdečním stahu. Výsledkem jejich působení je snížení kontraktility myokardu a zlepšení energetického metabolismu. Přelomovým momentem v péči o pacienty s HCM byla publikace studie Explorer-HCM v Lancet v roce 2020. V této studii fáze 3 byl prokázán benefit mavakamtenu v redukci tlakového gradientu ve výtokovém traktu levé komory (left ventricular outflow tract, LVOT) a symptomů u pacientů s obstruktivní HCM a na základě této studie byl mavakamten schválen k použití jak

americkou Food and Drug Administration (FDA), tak Evropskou komisí (1). V následné studii Valor-HCM pak bylo dosaženo významné redukce obstrukce LVOT u pacientů splňujících kritéria pro septální redukční terapii (alkoholovou septální ablací nebo myektomií), čímž tato studie předznamenala i obraz současné praxe v době s dostupnými inhibitory myosinu – významně se snížil počet pacientů, kteří potřebují invazivní intervenci z důvodu obstrukce LVOT (2). V druhé polovině roku 2024 byla publikována i dlouhodobá data pacientů léčených mavakamtenem v rámci studie MAVA-LTE. Po průměrných 166 týdnech terapie mavakamtenem u 231 pacientů bylo dosaženo významných redukcí tlakového gradientu v LVOT (40 mm Hg v klidu, resp. 55 mm Hg při Valsalvově manévru), trval pokles NTproBNP i zlepšení kvality života. Pacientům průměrně poklesla ejekční frakce levé komory ze 74 % na počátku studie na 67 % v týdnu 24 a 64 % v týdnu 180. U 20 pacientů musela být dočasně terapie přerušena pro pokles ejekční frakce pod 50 % (bezpečnostní hranice), u všech ale po vysazení došlo k návratu nad tuto hranici a mavakamten mohl být opět nasazen (3).

Nejnovější data o terapii mavakamtenem přinesla zatím studie Odyssey-HCM, prezentovaná v srpnu 2025 na sjezdu Evropské kardiologické společnosti v Madridu. V této studii se autoři zaměřili na početně velmi významnou a heterogenní skupinu pacientů s HCM – pacienty bez obstrukce LVOT. Pro pacienty s neobstruktivní HCM neexistuje v současné době žádná schválená cílená terapie. Péče zahrnuje screening a terapii fibrilace síní, stratifikaci a prevenci SCD a terapii srdečního selhání. Významnou a logickou otázkou proto bylo, jaký efekt bude mít inhibice myosinu při absenci obstrukce LVOT. Autoři zkoumali vliv mavakamtenu na funkční zátěžovou kapacitu a symptomy ve srovnání s placebem v dvojitě zaslepené, randomizované studii s velkým počtem pacientů (celkem 580). Po 48 měsících sledování však významný rozdíl nebyl prokázán – nezvýšila se ani zátěžová kapacita, ani nebyly významně ovlivněny symptomy. Ve skupině léčené mavakamtenem byl navíc častější pokles ejekční frakce levé komory a přerušování léčebného režimu i výskyt symptomatického srdečního selhání (4). Na druhou stranu došlo i v této studii u pacientů léčených mavakamtenem k významnému poklesu srdečních biomarkerů: NT-proBNP pokleslo o 58 % a hs-cTnI o 51 % (5). Mavakamten se tedy v terapii neobstruktivní HCM v současnosti v klinické praxi prozatím neuplatní, očekávají se další studie možných podskupin respondérů na terapii.

Inhibitory myosinu – afikamten

Mavakamten je v současnosti jediný schválený zástupce inhibitorů myosinu v ČR, avšak daty o efektivitě již disponuje i druhý zástupce skupiny – afikamten. Pro afikamten byla stěžejní studií Sequoia-HCM. V této studii z roku 2024 zvýšil afikamten zátěžovou kapacitu pacientů s obstruktivní HCM a vedl také k významné redukci symptomů (6). V roce 2025 byla publikována data z dlouhodobého sledování pacientů zahrnutých do studií Sequoia-HCM a Redwood-HCM (studie fáze 2, která předcházela studii Sequoia-HCM). Pacienti z těchto studií mohli být zařazeni do dlouhodobého nezaslepeného sledování v rámci studie Forest-HCM. Cílem této studie je hodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie afikamtenem. Při sledování po dobu 62 týdnů prokázal afikamten rychlé a trvalé snížení klidového i provokovaného

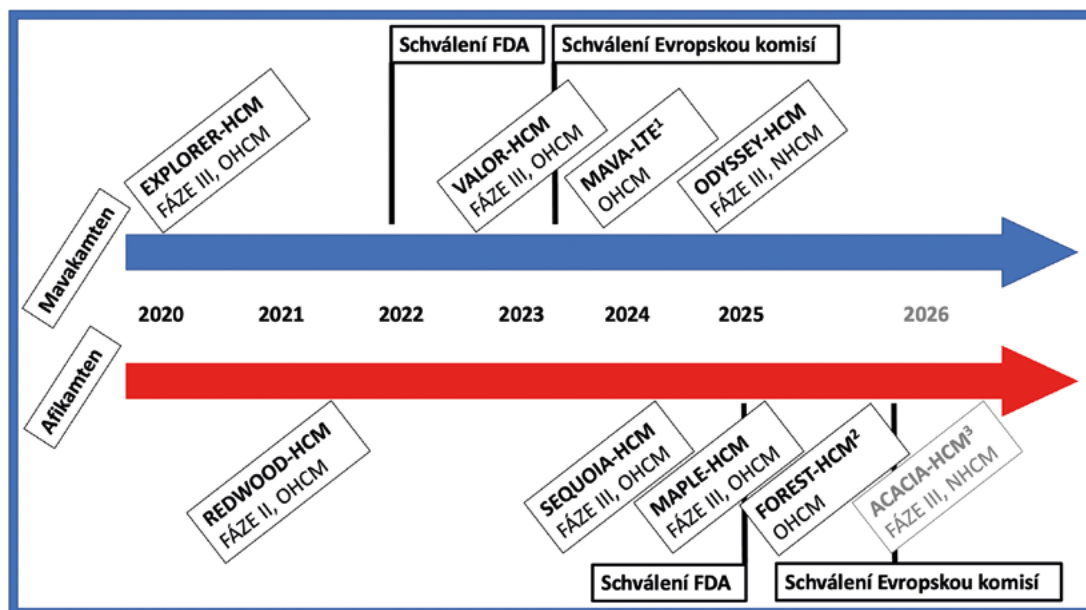
gradientu v LVOT, zlepšení symptomatologie, zmenšení tloušťky interventrikulárního septa i rozměru levé síně a zlepšení diastolické funkce levé komory a laboratorně vedl k poklesu biomarkerů. U malého počtu pacientů došlo k asymptomatickému poklesu ejekční frakce levé komory bez nutnosti přerušování terapie (7, 8).

Kromě výsledků dlouhodobých máme od roku 2025 k dispozici i data pro pacienty s obstrukcí LVOT a pouze mírnými příznaky. Při porovnání s vysoce symptomatickými pacienty vedl afikamten v subanalýze studie Sequoia-HCM ke stejné významnému zlepšení zátěžové kapacity, zlepšení NYHA třídy, poklesu gradientů v LVOT i NTproBNP a potenciálně se tak otevírá cesta k terapii afikamtenem i při méně vyjádřené symptomatologii pacientů (9).

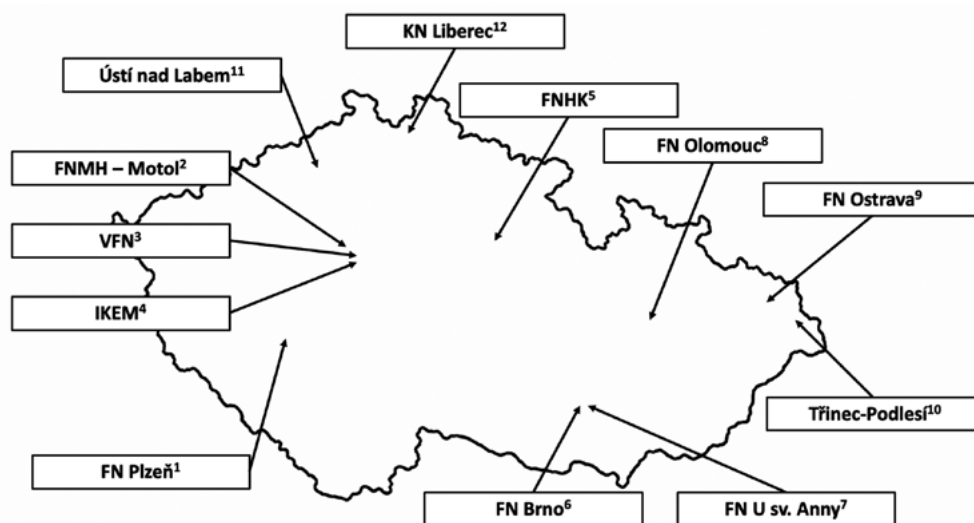
Největší novinkou v terapii afikamtenem z roku 2025 je však jednoznačně studie Maple-HCM. V této studii autoři randomizovali 175 pacientů s obstruktivní formou HCM k monoterapii afikamtenem nebo betablokátořem (metoprolol) a zkoumali vliv na zátěžovou kapacitu, symptomy, echokardiografické parametry a biomarkery. Po dobu sledování 24 týdnů došlo k významnému zlepšení zátěžové kapacity, poklesu gradientu v LVOT a zlepšení symptomů ve skupině léčené afikamtenem, pacientům se také zmenšil objem levé síně a pokleslo NT-proBNP. Ve skupině léčené metoprololem došlo k poklesu zátěžové kapacity, gradient v LVOT zůstal stacionární, došlo k méně výraznému zlepšení symptomů a objem levé síně se mírně zvětšil, NTproBNP mírně narostlo. Zásadním zjištěním této studie tak není pouze prokázaná efektivita afikamtenu, ale především absence téměř jakéhokoliv klinicky významného terapeutického benefitu u pacientů léčených betablokátořem a dokonce významné snížení zátěžové kapacity (dané pravděpodobně iatrogenní chronotropní inkompetencí) (10). Tato studie tak potenciálně mění paradigma terapie obstruktivní HCM – u všech pacientů je v současnosti dle doporučení i úhradových podmínek inhibitoru myosinu nutno jako terapii první volby nasadit betablokátoř s titrací do maximální tolerované dávky, a až při jeho nedostatečném účinku terapii eskalovat pomocí inhibitoru myosinu. Je třeba však zmínit i limitace vyplývající z designu studie a možná omezení v extrapolaci dat na všechny pacienty s obstruktivní formou HCM. Do studie byli zahrnuti prakticky pouze pacienti, kteří již betablokátoř užívali (s nedostatečným efektem a perzistentní obstrukcí), a pacienti s dobře kontrolovanými symptomy (respondéři na betablokátoř) mohli být v Maple-HCM nedostatečně zastoupeni. Jasným omezením je také zatím krátká doba sledování pacientů, dlouhodobá bezpečnost afikamtenu jako primární terapie obstrukce tak není v současné době dostatečně doložená. Na rozdíl od reálné praxe docházelo ve studii k protokolární titraci dávky metoprololu namísto individualizovaného přístupu. Na druhou stranu data pro využití betablokátořů jsou historicky velmi slabá a právě na možnou absenci jejich účinku poukazuje studie Maple-HCM, první randomizovaná, placebem zaslepená studie porovnávající inhibitor myosinu a betablokátoř (double-blind, double-dummy) v historii farmakoterapie obstruktivní HCM.

Obdobně jako v případě mavakamtenu, i u afikamtenu je zkoumán vliv terapie na pacienty s neobstruktivní formou HCM. Výsledky studie Acacia-HCM však zatím nejsou k dispozici, oznámení prvotních dat je očekáváno v průběhu roku 2026. Další zajímavostí je i zahájení studie

Obr. 1. FDA – Food And Drug Administration; OHCM – obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie; NHCM – neobstruktivní hypertrofická kardiomyopatie; 1. dlouhodobá studie, v roce 2024 publikovány 5leté výsledky; 2. dlouhodobá studie, v roce 2025 publikovány 48týdenní výsledky; 3. probíhající studie, očekávané datum oznámení výsledků rok 2026



Obr. 2. 1. Fakultní nemocnice Plzeň; 2. Fakultní nemocnice Motol a Homolka – Motol; 3. Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; 4. Institut klinické a experimentální medicíny; 5. Fakultní nemocnice Hradec Králové; 6. Fakultní nemocnice Brno; 7. Fakultní nemocnice u svaté Anny; 8. Fakultní nemocnice Olomouc; 9. Fakultní nemocnice Ostrava; 10. Nemocnice AGEL Třinec-Podlesí; 11. Masarykova nemocnice Ústí nad Labem; 12. Krajská nemocnice Liberec



z programu s afikamtenem, a to Cedar-HCM. V této unikátní studii je v současnosti afikamten testován u pediatrické populace s obstruktivní formou HCM. Na základě zatím dostupných dat byl na konci roku 2025 afikamten schválen k použití americkou FDA a doporučen ke schválení Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), která je součástí European Medicines Agency (EMA) a 12. 2. 2026 schválen i samotnou Evropskou komisí (11, 12). Grafický přehled klíčových momentů a publikovaných studií s inhibitory myosinu je znázorněn na obrázku 1.

V současnosti testované další molekuly v terapii HCM

V letošním roce byly oznámeny první pozitivní výsledky s novou molekulou (EDG-7500) určenou k terapii HCM. Jedná se o selektivní

modulátor sarkomer určený ke zpomalení časně kontrakce a zlepšení diastolické funkce. Ve studii Cirrus-HCM (studie fáze 2) jsou zařazeni jak pacienti s obstruktivní, tak neobstruktivní formou HCM, u kterých bylo dle oznámených výsledků dosaženo zlepšení symptomatologie, zmírnění obstrukce LVOT, zlepšení parametrů diastolické funkce a poklesu biomarkerů. Na rozdíl od inhibitorů myosinu by tato nová molekula neměla vést k poklesu ejekční frakce levé komory. Kompletní výsledky ze studie Cirrus-HCM jsou očekávány v první polovině roku 2026 (13).

Na pacienty s neobstruktivní HCM se zaměřuje i výzkum s ninerafaxstatem, který ovlivňuje energetický metabolismus kardiomyocytů. Lék má za sebou již studii fáze 2 (Improve-HCM), ve které prokázal bezpečnost a v současnosti probíhá studie fáze 2b zaměřená i na účinnost (14).

INZERCE

V prvotních fázích klinického testování se již nachází také genové terapie HCM. Na sjezdu American College of Cardiology 2025 byly oznámeny předběžné výsledky u prvních 3 pacientů léčených pomocí genové terapie cílené na pacienty s patogenní mutací v genu MYBPC3 v rámci studie fáze 1 (MyPeak-1). V jedné infuzi je pacientům pomocí adenovirového vektoru dopraven intracelulárně funkční gen MYBPC3. U všech pacientů došlo ke zlepšení symptomů a u dvou pacientů ke zmenšení míry hypertrofie levé komory. Ve studii nebyly pozorovány závažné nežádoucí události, nejzávažnějším vedlejším účinkem byla reverzibilní elevace jaterních testů (15).

Současná situace v České republice

V současnosti je v České republice dostupná terapie mavakamtenem, jehož preskripce je vázána na ustanovenou síť center pro kardiomyopatie, jejichž aktuální seznam je dostupný na stránkách Pracovní skupiny chorob myokardu a perikardu České kardiologické společnosti (<https://www.kardio-cz.cz/sit-center-pro-kardiomyopatie.html>) a graficky znázorněný v obrázku 2. Reálná možnost preskripce mavakamtenu záleží na situaci konkrétního centra a v době psaní článku se liší jak v rámci center, tak mezi zdravotními pojišťovnami.

Rok 2025 znamenal v ČR významný nárůst počtu pacientů léčených mavakamtenem a česká zkušenost s touto terapií tak významně roste. Nasazení, titrace a sledování pacientů je časově a logisticky náročné, a to zejména v prvotních (titračních) fázích nastavování terapie. Pacienti vyžadují echokardiografické sledování v prvních 3 měsících každé 4 týdny a postupnou titrací dávky dle přesně daných kritérií. Všichni pacienti směřovaní k terapii mavakamtenem musí mít vyšetřenou geneticky podmíněnou rychlost metabolizace CYP450 2C19.

Závěr

Rok 2025 přinesl ve farmakoterapii HCM inkrementální postup, a to zejména na poli inhibitorů myosinu. Za největší novinky lze označit publikované studie Odyssey-HCM a Maple-HCM, které přinesly mírné zklamání na poli neobstruktivní formy HCM, a na druhou stranu pozitivní data s afikamtenem jako další terapií formy obstruktivní. Kromě nových dat s použitím inhibitorů myosinu se do pokročilých fází testování dostávají i nové molekuly s novými mechanismy účinku, které se zaměřují na celé spektrum pacientů s HCM a mají potenciál zlepšit symptomatologii pacientů nejen s obstruktivní, ale i neobstruktivní formou HCM, u kterých jsou v současné době možnosti limitované.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Jiří Bonaventura – přednášková činnost a člen poradního sboru: Bristol Myers Squibb. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Olivetto I, Oreziak 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):759-69. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067362031792X>
- Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):968-7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2809050>
- Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024;45(47):5071-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>
- Desai MY, Owens AT, Abraham T, et al. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(10):961-72. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2505927>
- Desai MY, Olivetto I, Abraham T, et al. Effects of Mavacamten on Cardiac Biomarkers in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the ODYSSEY-HCM Trial. *JACC*. 2025;86(24):2418-33.
- Maron MS, Masri A, Nassif ME, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *NEJM*. 2024;390(20):1849-61. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401424>
- Saber S, Abraham TP, Choudhury L, et al. Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 48-Week Results From FOREST-HCM. *JACC Heart Fail*. 2025;13(8). Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2025.03.040>
- Weiner S, Liang L, Masri A, et al. Abstract 4368742: Long-term Impact of Aficamten on Patient-Reported Outcome Measures in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From FOREST-HCM. *Circulation*. 2025;152(Suppl_3). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.152.suppl_3.4368742
- Maron MS, Gimeno JR, Veselka J, et al. Efficacy of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and mild symptoms: results from the SEQUOIA-HCM trial. *Eur Heart J*. 2025;46(40):4076-86. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf364>
- Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *NEJM*. 2025;393(10):949-60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2504654>
- Cytokinetics, Incorporated – Cytokinetics Announces Positive CHMP Opinion of MYQORZO® (aficamten) for the Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. [cited 2025 Dec 28]. Available from: <https://ir.cytokinetics.com/press-releases/press-release-details/2025/Cytokinetics-Announces-Positive-CHMP-Opinion-of-MYQORZO-Aficamten-for-the-Treatment-of-Obstructive-Hypertrophic-Cardiomyopathy/default.aspx>
- FDA approves drug to improve functional capacity and symptoms in adults with rare inherited heart condition | FDA. [cited 2025 Dec 28]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-improve-functional-capacity-and-symptoms-adults-rare-inherited-heart-condition>
- Edgewise Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Phase 2 CIRRU5-HCM Four-Week Trial of EDG-7500 in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM). [cited 2025 Dec 28]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/edgewise-therapeutics-announces-positive-top-line-results-from-phase-2-cirrus-hcm-four-week-trial-of-edg-7500-in-hypertrophic-cardiomyopathy-hcm-302417857.html>
- Maron MS, Mahmood M, Abd Samat AH, et al. Safety and Efficacy of Metabolic Modulation With Ninerafaxstat in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(21):2037-48. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2024.03.387>
- Desai MY, Naguev SF, Giudicessi JR, et al. First-in-human study of TN-201, an AAV9 gene replacement therapy in MYBPC3-associated hypertrophic cardiomyopathy: initial safety, pharmacodynamic, and imaging results from MyPEAK-1. *Cardiovasc Res*. 2025;121(17):2628-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaf200>