

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Ралица Панчева, Благовест Стоименов

Медицински факултет, Медицински университет – София

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Ralitsa Pancheva, Blagovest Stoimenov

Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

РЕЗЮМЕ

Мавакамтен е първият инхибитор на сърдечния миозин, одобрен в световен мащаб за лечение на възрастни със симптоматична обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМ), функционален клас II–III по NYHA. Чрез директно таргетиране на хиперконтракtilния фенотип, който е в основата на патофизиологията на заболяването, мавакамтен демонстрира последователни ползи в проучвания фаза 2 и 3, включително намаление на градиента в изходния тракт на лява камера (ИПЛК), подобрене на физическия капацитет, симптомите и качеството на живот, както и доказателства за благоприятно сърдечно ремоделиране при мултимодални образни изследвания. Разработена е индивидуализирана, ехокардиографски насочена стратегия за дозиране, която оптимизира ефикасността при минимизиране на риска от понижаване на левокамерната фракция на изтласкване. Мавакамтен също така намалява дела на пациентите, отговарящи на ръководните критерии за септална редукционна терапия.

Мавакамтен се метаболизира основно от CYP2C19 (цитохром P450 2C19), като фенотипът на този ензим определя степента на експозиция. Въпреки това е установено, че приложението му е с благоприятен профил на безопасност, независимо от метаболитния статус на пациента. Дозовото титриране отчита риска от поява на систолна дисфункция при съпътстващи заболявания, както и възможните лекарствени взаимодействия с инхибитори и субстрати на системата на цитохром P450. В тази статия са разгледани наличните данни за ефективността и безопасността от завършени и текущи клинични проучвания на мавакамтен при пациенти със симптоматична обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМ). Текущи дългосрочни проучвания целят да изяснят ролята му в терапевтичните алгоритми, взаимодействието с фоковата терапия и потенциала за модификация на заболяването отвъд симптоматичното облекчение.

Ключови думи: ехокардиография, индивидуализирано дозиране, левокамерна фракция на изтласкване, градиент в изходния тракт на лява камера, мавакамтен, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

ABSTRACT

Mavacamten is the first cardiac myosin inhibitor to receive worldwide approval for the treatment of adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) classified as New York Heart Association (NYHA) functional class II–III. By directly targeting the hypercontractile phenotype underlying the pathophysiology of the disease, mavacamten has demonstrated consistent benefits in phase 2 and 3 studies, including a reduction of left ventricular outflow tract (LVOT) gradient, improvements in exercise capacity, symptoms, and quality of life, as well as evidence of favorable cardiac remodeling on multimodal imaging. An individualized, echocardiography-guided dosing strategy has been developed to optimize efficacy while minimizing the risk of left ventricular ejection fraction reduction. Mavacamten also decreases the proportion of patients meeting guideline criteria for septal reduction therapy.

Mavacamten is primarily metabolized by CYP2C19 (cytochrome P450 2C19), with the enzyme phenotype determining the degree of drug exposure. Nevertheless, its use has been shown to have a favorable safety profile regardless of the patient's metabolic status. Dose titration takes into account the risk of systolic dysfunction in the setting of comorbid conditions, as well as potential drug–drug interactions with inhibitors and substrates of the cytochrome P450 system. This article reviews the available efficacy and safety data from completed and ongoing clinical studies of mavacamten in patients with symptomatic oHCM. Ongoing long-term studies aim to

clarify its role within therapeutic algorithms, its interaction with background therapies, and its potential to modify disease progression beyond symptomatic relief.

Keywords: *echocardiogram, individualized dosing, left ventricular ejection fraction, left ventricular outflow tract gradient, mavacamten, obstructive hypertrophic cardiomyopathy*

ВЪВЕДЕНИЕ

Хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМ) представлява заболяване, обусловено от дисфункция на сърдечния саркомер, което води до прекомерно образуване на напречни мостчета между миозин и актин и до повишена чувствителност към калций (1,2). Патофизиологичните характеристики включват хипертрофия на лявата камера (обикновено субаортно в междукламерната преграда), микроваскуларна исхемия, миокардна фиброза и диастолна дисфункция (1–3). Исхемията се дължи на задебеляване на коронарните артериоли и/или увеличена енергийна консумация от миокарда. Сред честите усложнения са синкоп, рецидивиращо предсърдно мъждене, камерна тахикардия, инсулт, сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт, като имплантация на кардиовертер-дефибрилатор (ICD) се предприема при пациенти с оценен висок риск (4,5).

Около шест десетилетия след първото подробно описание на заболяването ХКМ вече не се разглежда като рядко и фатално състояние (6,7). Смята се, че приблизително 1 на 500 души в общата популация проявява фенотип на ХКМ (1,8–11). Заболяването обикновено се унаследява автозомно-доминантно с вариабилна пенетрантност. Най-честите патогенни варианти се откриват в гените, кодиращи саркомерните протеини MYH7 (β -миозин тежка верига 7) и MYBPC3 (миозин-свързващ протеин С3) (1–3,11). Мутациите нарушават нормалната релаксация на саркомера, което води до повишена контрактилност, нарастване на енергийните нужди и нарушена релаксация и пълнене на лявата камера (12). Около 60% от пациентите обаче нямат открити саркомерни мутации, като част от тях имат фамилна анамнеза и вероятна полигенна етиология, а други са спорадични случаи без установена генетична причина (13,14). Приблизително две трети от пациентите с ХКМ развиват обструкция на изходния тракт на лявата камера (ИПЛК), която е водещ фактор за симптомите и прогнозата (7,15). Хиперконтракtilният фенотип, в комбинация със септална хипертрофия и анатомични аномалии на митралната клапа, води до систолно предно изместване на митралното платно и контакт със септума, което причинява динамична субаортна обструкция (15). Тя може да се усили при

физическо натоварване, маньовър на Валсалва или при прилагане на β -адренергични агонисти (15–17).

Клиничният спектър на ХКМ е широк - от асимптомни или леко симптомни пациенти до тежко ограничени във функционалния си капацитет. Най-честите прояви включват задух при усилие, палпитации, умора, пресинкоп и ангинозна симптоматика, често обусловена от исхемия (1,18–20). Първа линия на лечение при обструктивна ХКМ са β -блокери (21) и/или недихидропиридиновите калциеви антагонисти (1). Те намаляват сърдечната честота и чрез умерения си отрицателен инотропен ефект редуцират ИПЛК обструкцията. Дизопирамид, поради по-силния си отрицателен инотропен ефект, може да се използва като втора линия, но приложението му е ограничено от антихолинергични странични ефекти. Важно е да се подчертае, че тези медикаменти се използват от десетилетия, но данните за тяхната ефективност произхождат основно от наблюдателни проучвания и те не таргетираат молекулярните механизми на заболяването (1). При пациенти с рефрактерни симптоми, въпреки оптимална медикаментозна терапия, се препоръчва септална редуccionна терапия - хирургична миектомия (22) или алкохолна септална аблация (23). И двете процедури показват значителни ползи за симптомите и качеството на живот (19,24,25). Все пак те са инвазивни процедури, които изискват високо ниво на операторски опит, достъпно само в ограничен брой специализирани центрове, и не са подходящи за пациенти с тежки коморбидности. Въпреки наличните медикаментозни и интервенционални методи лечението на обструктивната ХКМ остава значителна неудовлетворена медицинска нужда, което обуславя необходимостта от нови таргетни терапии, насочени към основните патофизиологични механизми на заболяването (1,22).

Мавакамтен е селективен, алостеричен, обратим малък молекулен инхибитор на сърдечния миозин, който представлява първата специфична терапия за хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (оХКМ), насочена към основния патофизиологичен механизъм на болестта (26). Той е първият и единствен кардиален миозинов инхибитор, одобрен от Американската агенция по хра-

ните и лекарствата (FDA), Европейската агенция по лекарствата и други регулаторни органи на пет континента за лечение на възрастни пациенти със симптомна обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (ХКМ), функционален клас II и III по Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) (26–27). Мавакамтен намалява броя на миозиновите глави, които могат да се свържат с актина, като по този начин нормализира формирани напречни мостчета, участващи в систолата и диастолата. Предклинични проучвания показват, че мавакамтен намалява вероятността за образуване на напречни мостчета между миозин и актин, като редуцира броя на миозиновите глави, които могат да преминат в „on actin“ (състояние на генериране на сила), и пренасочва миозиновата популация към енергоспестяващо „off actin“ състояние. Това се постига чрез обратимо свързване към миозин-АТФаза (12,28–30). При миши модели, носещи човешки мутации в миозина, причиняващи оХКМ, се развива възрастово зависима левокамерна хипертрофия (ЛКХ). Ранното лечение с мавакамтен предотвратява развитието на ЛКХ. Структурни изследвания показват, че мутациите при ХКМ нарушават нормалните взаимодействия между саркомерните протеини, докато мавакамтен ги нормализира и възстановява физиологичната функция на саркомера. Чрез нормализиране на съотношението „on“ и „off“ миозинови глави мавакамтен редуцира саркомерната хиперактивност и последващата миокардна хиперконтрактиленост (28,31), намалява обструкцията на ИПЛК и понижава пълнежните налягания в лявата камера (28,32,33). Освен това е доказано, че намалява максималната калциева чувствителност (31), енергийните потребности на миокарда и диастолната дисфункция.

Мавакамтен се абсорбира бързо и се характеризира с фармакокинетика с двуфазен елиминационен профил. Той се метаболизира основно в черния дроб чрез ензимите CYP (цитохром P450), включително CYP2C19, CYP3A4 и CYP2C9 (34,35). Генетичните полиморфизми на CYP2C19 са известни с това, че влияят върху метаболитния път на CYP2C19 и могат да доведат до различия в експозицията в зависимост от метаболитния фенотип (36). Полуживотът на мавакамтен е 6–9 дни при нормални метаболизатори и 23 дни при слаби метаболизатори на CYP2C19, като площта под кривата концентрация-време се увеличава с 241% при слабите метаболизатори в сравнение с нормалните след единична доза от 15 mg (26). Освен това времето за достигане на равновесна концентрация е значително по-дълго при слабите мета-

болизатори (приблизително 28 седмици) в сравнение с нормалните (приблизително 6 седмици) (37).

Въз основа на механизма му на действие намаляване на ИПЛК градиента и фракцията на изтласкване на лявата камера (ЛКФИ) са очаквани фармакологични ефекти на мавакамтен. И двата параметъра се измерват и оценяват лесно с ехокардиография.

Резултатите от поредица клинични проучвания, съчетани с обширни моделирани анализи, бяха използвани за определяне на начална доза и стратегия за титриране на дозата, която да осигури ефективна и добре поносима експозиция на мавакамтен в рамките на целевия терапевтичен диапазон при отделните пациенти със симптомна обструктивна ХКМ.

За да се постигне експозиция на мавакамтен в терапевтичния диапазон, който води до подобрение на симптомите и ИПЛК обструкцията, като същевременно се поддържа нормална ЛКФИ, отделните пациенти може да се нуждаят от по-високи или по-ниски дневни перорални дози. Това е особено важно, тъй като пациентите с ХКМ показват значителна хетерогенност в структурата и функцията на сърцето. Ехокардиографски насочен индивидуализиран подход за титриране на дозата позволява да се определи най-ниската ефективна доза за всеки пациент въз основа на клинична оценка на отговора в поредица от посещения. Този подход отчита различни изходни характеристики на пациента (напр. телесно тегло, генетични различия в ензимите, метаболизирани лекарства, специфични за заболяването характеристики, съпътстващи медикаменти, ИПЛК градиент след Valsalva манювър, ЛКФИ) и ако е необходимо, позволява корекция на дозата при медицински състояния, които могат да повлияят експозицията или ЛКФИ (напр. интеркурентно заболяване, съпътстващи и взаимодействащи лекарства) (38).

Във фаза 2 проучването PIONEER-HCM бе изследван широк диапазон експозиция-отговор, за да се определи целевият терапевтичен интервал, в който мавакамтен намалява обструкцията на ИПЛК, като същевременно се запазва ЛКФИ в нормални граници. Целевият диапазон бе определен като 350–695 ng/mL, докато плазмени концентрации над 1000 ng/mL бяха първоначално свързвани с прекомерно понижаване на ЛКФИ (39). В EXPLORER-HCM се използваха комбинация от ехокардиографски оценки (централно, заслепено отчитане) и плазмени концентрации, като при стойности <350 ng/mL се увеличава дозата, над 700 ng/mL се намалява, а при над 1000 ng/mL се прекъсва лечението (40).

Моделни анализи от EXPLORER-HCM, PIONEER-HCM, MAVALTE и PIONEER-OLE показва, че ехокардиографският мониторинг на ИПЛК градиента след Valsalva и ЛКФИ е достатъчен за оценка на ефекта от лечението, като намалението на ЛКФИ не винаги корелира с високи плазмени нива на мавакамтен (41). В EXPLORER-LTE се използва само ехокардиографски параметри за вземане на решения за дозиране, без да се разчита на плазмените концентрации. Първоначално критерият за прекъсване при >1000 ng/mL се запази, но след февруари 2022 г. бе премахнат от MAVALTE поради липса на връзка между високи плазмени концентрации и клинично значими нежелани събития (42,43).

Оценките на ИПЛК градиента след Valsalva и ЛКФИ, използвани за титриране на дозата, бяха приложени и клинично валидирани в проучванията MAVALTE и VALOR-HCM (NCT04349072) (42,44,45). Маньовърът на Валсалва е рутинен метод за провокиране обструкция при ехокардиография, позволяващ по-лесно и икономично серийно измерване на градиента на ИПЛК в сравнение с измерванията проведени след натоварване (46–49). Ръководствата на АНА/ACC и Американското дружество по ехокардиография препоръчват ехокардиографията за диагностика, мониториране на терапевтичния ефект и за преценка на необходимостта от инвазивна терапия (миектомия, алкохолна септална аблация) при пациенти с оХКМ (47–50).

В кохортата EXPLORER-LTE от проучването MAVALTE ехокардиографските измервания на градиента на ИПЛК при Валсалва и ЛКФИ, извършени намясто, бяха единствените параметри, използвани за вземане на решения относно дозата при пациенти, получаващи мавакамтен. Този подход за определяне на дозата без отчитане на плазмените концентрации на мавакамтен също беше използван ефективно в проучването от фаза 3 VALOR-HCM, което оцени способността на мавакамтен да намали необходимостта от септална редукционна терапия при пациенти със симптомна обструктивна ХКМ (42).

Препоръки в ръководствата за лечение на оХКМ

Европейското кардиологично дружество препоръчва да се обмисли прилагането на мавакамтен в комбинация с бета-блокери (или, ако това не е възможно, с верапамил или дилтиазем), за да се подобрят симптомите при възрастни пациенти с данни за обструкция на ИПЛК в покой или след провокация (Клас IIa, ниво на доказателства A). Препоръчва се също да се обмисли монотерапия с мавакамтен при симптоматични пациенти с градиент на ИПЛК, кои-

то са с непоносимост или имат противопоказания за бета-блокери, верапамил, дилтиазем или дизопирамид (Клас IIa, ниво на доказателства B). Въпреки това, поради липсата на директни сравнителни клинични проучвания между мавакамтен и съществуващите терапии, настоящите ръководства препоръчват бета-блокери и недихидропиридинови калциеви антагонисти като терапия от първа линия за контрол на симптомите и добавянето на дизопирамид при рефрактерни случаи (Клас I, ниво на доказателства B) (43). Ръководствата на АНА/ACC от 2024 г. дават подобни препоръки за използване на кардиални миозинови инхибитори (като мавакамтен) при възрастни пациенти с обструктивна ХКМ, които остават симптоматични въпреки терапия с бета-блокери или недихидропиридинови калциеви антагонисти (47).

Определяне на стартовата доза

В ключовото фаза 3, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване EXPLORER-HCM (NCT03470545) дозата на мавакамтен се титрира до една от четирите дози (2,5, 5, 10 и 15 mg) според клиничното състояние на пациента в рамките на 30 седмици, като началната доза е 5 mg веднъж дневно. Концентрация на мавакамтен ≥ 1000 ng/mL или ЛКФИ $<50\%$ бяха критерии за временно прекъсване на лечението. Пациентите могат да възобновят терапията на по-ниска доза, ако концентрацията падне под 1000 ng/mL и ЛКФИ е $\geq 50\%$ при контролния преглед. Целта на дозовия режим беше постигане на ИПЛК градиент <30 mmHg и поддържане на ЛКФИ $>50\%$, като се коригира дозата, ако експозицията е извън диапазона 350–700 ng/mL (с очакване, че ще се поддържа в границите 350–1000 ng/mL) (32).

Данните от това проучване показват, че мавакамтен е по-ефективен от плацебо по отношение на първичната комбинирана функционална крайна точка и всички вторични крайни точки, включително промени от изходното ниво в пиковата кислородна консумация, NYHA клас и клиничния сумарен резултат по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire след 30 седмици лечение. Тези промени бяха придружени от трайно подобрение на градиента на ИПЛК в покой, при проба с Валсалва и след натоварване. В съответствие с механизма му на действие лечението с мавакамтен доведе до средно намаление на ЛКФИ с 3,9% в сравнение с 0,01% при плацебо, от хипердинамична изходна стойност 74%. Въпреки това средната ЛКФИ остава в нормални граници ($>50\%$)

през целия период на проучването, с малко отделни случаи на левокамерна систолна дисфункция (7 пациенти в групата на мавакамтен срещу 2-ма при плацебо). Профилът на безопасност и поносимост е сходен с плацебо, а нежеланите реакции - предимно леки (36).

В подизследване с магнитнорезонансна томография пациентите, лекувани с мавакамтен, показаха значително намаляване от изходното ниво до 30-ата седмица на ЛК маса, индекса на ЛК маса, максималната дебелина на стената на ЛК, индекса на левопредсърден обем и индекса на абсолютна вътреклетъчна миокардна маса в сравнение с плацебо. Промяната в късното гадолиниево контрастиране (6 SD), маркер на миокардна фиброза, беше сходна между двете групи (43,52).

Начало на лечение

Според одобрената от FDA кратка характеристика на продукта (USPI) **препоръчителната начална доза на мавакамтен е 5 mg капсула, приемана перорално веднъж дневно (QD) независимо от приема на храна**. Налични са четири дозови форми: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg и 15 mg.

Стъпаловидно **намаляване на дозата до 2,5 mg QD** може да се извърши на 4-та и 8-а седмица при наличие на ранен фармакодинамичен отговор (например редукция на ИПЛК градиента при Валсалва под 20 mmHg). Очаква се **ЛКФИ да остане в нормални граници** по време на този начален период, когато пациентите приемат 2,5 mg или 5 mg дневно.

Стъпаловидно **увеличаване на дозата** може да се направи на 12-а седмица (до максимална доза 10 mg) и след това на всеки 12 седмици (до максимална доза 15 mg). С цел минимизиране на риска 24-та седмица е първото посещение след началото на лечението, при което може да бъде предписан пълният диапазон от одобрените дозови форми.

Начална доза от **5 mg** е използвана в няколко проучвания фаза 2 и 3, включително **EXPLORER-HCM 32**, продължаващата кохорта **EXPLORER-LTE** от MAVA-LTE (42,53), **MAVERICK-HCM** (фаза 2 проучване при пациенти със симптомна не-обструктивна ХКМ; NCT03442764) (54), **VALOR-HCM (55-57)**.

В рамките на групите на мавакамтен в **EXPLORER-HCM**, **EXPLORER-LTE** и **VALOR-HCM** нито един пациент не е развил ЛКФИ <50% преди първото посещение (седмица 4-та; т.е. първата възможност за намаляване на дозата) (32,42,55).

В проучването фаза 3 **EXPLORER-CN** (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavacamten in Chinese Adults With Symptomatic Obstructive HCM; NCT05174416) при китайски пациенти със симптомна обструктивна ХКМ началната доза на мавакамтен беше **2,5 mg веднъж дневно (QD)** (58). Тази намалена начална доза беше избрана, тъй като китайските пациенти имат по-ниско средно телесно тегло и по-висока честота на CYP2C19 „poor metabolizer“ фенотипове в сравнение с пациентите в проучването **EXPLORER-HCM** (59,60). Въпреки това, 48 от 54-ма пациенти в групата на мавакамтен (88,9%) са получавали 5 mg или 10 mg доза в края на двойно слепия, плацебо контролиран период на лечение (58). Подобрения в градиентите на ИПЛК при терапия с мавакамтен са наблюдавани още от 4-та седмица, а значимо подобрене на градиента на ИПЛК при Валсалва в сравнение с плацебо е установено след 30 седмици лечение (58). Ползата върху ИПЛК градиента при Валсалва е била еднаква независимо от CYP2C19 метаболитния фенотип. Подобрения в градиента на ИПЛК в покой, NYHA класа, клиничния сумарен резултат по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire и нивата на NT-proBNP също са отчетени в групата на мавакамтен спрямо плацебо след 30 седмици лечение, като безопасността и поносимостта са били сходни в двете групи. В **заключение** резултатите от **EXPLORER-CN** показват, че начална доза от 2,5 mg с последващо титриране според клиничните параметри осигурява приемлив профил на ефективност и безопасност при китайски пациенти независимо от CYP2C19 фенотипа (58).

Първоначална оценка след стартиране на лечение

В клиничните изпитвания на мавакамтен последваща оценка 4 седмици след започване на терапията се използваше за идентифициране на пациенти с ранен фармакодинамичен отговор (например бързо намаляване на градиента на ИПЛК при Валсалва) (42,44,55). Пациентите с такъв отговор в първите 4 седмици могат да включват „poor metabolizers“, при които е възможно да е необходима редукция на дозата, за да се избегне прекомерна експозиция. В проучванията **MAVA-LTE** и **VALOR-HCM** градиентът на ИПЛК при Валсалва <30 mmHg на 4-та седмица беше използван като критерий за намаляване на дозата до 2,5 mg QD. Като цяло този подход показва, че първото последващо посещение след започване на терапията с мавакамтен може разумно да се проведе след 4 седмици (42,44,55).

Все пак прагът <30 mmHg на 4-та седмица доведе до необходимост от последващо увеличаване на

дозата при много пациенти поради „rebound“ на градиента ≥ 30 mmHg на следващите визити. Затова в одобрената схема за дозиране прагът за редукция на дозата е **<20 mmHg**. Симулации и моделиране показваха, че прагът <20 mmHg ще доведе до по-малко пациенти, изискващи намаляване на дозата на 4-та седмица, и ще позволи по-ранно идентифициране на тези, които наистина се нуждаят от това (напр. „poor metabolizers“), като в същото време се свежда до минимум броят на пациентите, на които впоследствие ще се наложи повторно увеличаване до 5 mg (57).

Фаза на титриране

В проучването **EXPLORER-HCM** възможности за увеличаване на дозата имаше на 8-а и 14-а седмица въз основа на централно отчетени резултати (градиент на ИПЛК при Валсалва, ЛКФИ, плазмена концентрация) от 6-а и 12-а седмица. Интервалите от 6 седмици бяха предвидени, за да се даде възможност на повечето пациенти да достигнат стационарни плазмени концентрации преди следващата възможност за титриране. Корекциите на дозата имаха за цел да постигнат градиент на ИПЛК при Валсалва <30 mmHg и плазмена концентрация на Мавакамтен <700 ng/mL при поддържане на ЛКФИ >50% (32). В кохортата **EXPLORER-LTE** от MAVA-LTE възможностите за корекция на дозата се случваха на 4-та седмица (намаляване на дозата) и на 8-а и 12-а седмица (увеличаване на дозата) въз основа на локални ехокардиографски резултати за ИПЛК градиента при Валсалва и ЛКФИ в покой, и на 24-та седмица въз основа на ИПЛК градиента след натоварване (42).

В одобрената от FDA схема началната доза е 5 mg QD, като има две възможности за намаляване на дозата след започване на терапията - на 4-та и 8-а седмица, при наличие на ранен ефект (например градиент на ИПЛК при Валсалва <20 mmHg в първите седмици от лечението). Първата възможност за увеличаване на дозата е по-постепенна, отколкото в клиничните проучвания - на 12-а седмица. Тези промени представляват предпазни мерки, които отчитат крайните варианти в популацията, особено „poor metabolizers“, които могат да се възползват от ранна възможност за редукция на дозата. Същевременно това гарантира, че повечето пациенти, включително „poor metabolizers“, имат възможност да достигнат стационарна концентрация преди увеличаване на дозата (26).

Поддържаща терапия

Дългосрочните междинни резултати за ефективност и безопасност от кохортата **EXPLORER-LTE**

на проучването **MAVA-LTE** с дозиране, ръководено от ехокардиография, подкрепят стратегия за мониториране, основана на клинични параметри, измерени на място (42). След посещението на 24-та седмица пациентите бяха проследявани на всеки 12 седмици в кохортата **EXPLORER-LTE**. Към момента на последния междинен анализ **медианната доза на мавакамтен беше 5 mg QD на всички посещения до 120-а седмица**. Освен това 82,5% и 85,1% от пациентите получаваха ≤ 10 mg QD съответно на 96-а и 120-а седмица. Това може да предполага, че повечето пациенти са претърпели най-много една корекция на дозата по време на дългосрочното лечение.

Наблюдаваните подобрения в градиента на ИПЛК, симптомите и NT-proBNP концентрациите бяха **устойчиви, дълготрайни и съвместими с тези, отчетени в основното проучване EXPLORER-HCM**. Освен това дългосрочният профил на безопасност на мавакамтен в кохортата **EXPLORER-LTE** също беше съвместим с този в **EXPLORER-HCM** (53).

При медиана на проследяване от 62 седмици и общо 317 пациент-години експозиция 12 пациенти (5,2%) имаха преходно понижаване на ЛКФИ <50%, от които при 8 от тях събитието се отчете след 24-та седмица. При 5 от тези 8 пациенти понижението на ЛКФИ настъпи на фона на интеркурентно заболяване (включително 4 случая на предсърдно мъждене/трептене). Шестима пациенти възобновиха лечението след възстановяване на ЛКФИ $\geq 50\%$ (включително 1 пациент, който прекрати терапията и по-късно беше включен отново в проучването) (42).

Оценките на сърдечната функция (вкл. ЛКФИ) чрез ехокардиография бяха **сходни между локалните и централните лабораторни отчитания**, което потвърждава възможността тези измервания да се използват рутинно в клиничната практика (42,53).

Одобрен режим за поддържаща терапия

В одобрената схема за дозиране, след като пациентите достигнат **стабилна доза мавакамтен**, която осигурява: **ЛКФИ >55% и градиент на ИПЛК при Валсалва <30 mmHg**, или **ЛКФИ 50–55% независимо от градиента при Валсалва**, те трябва да бъдат проследявани **на всеки 12 седмици**. Последващите визити трябва да включват както клинична, така и ехокардиографска оценка за мониториране на ЛКФИ и за наличие на симптоми на сърдечна недостатъчност. **Понижения на ЛКФИ могат да настъпят по всяко време** в хода на лечението, въпреки че тези, които се появяват по-късно, обикновено са свързани с интеркурентни събития (напр. парокси-

зми на предсърдно мъждане или инфекции), а не с промени в дозата на мавакамтен (32).

Прекъсване и прекратяване на лечението

Временното прекъсване на лечението с мавакамтен при пациенти, при които ЛКФИ спадне под 50%, беше предварително заложено в протоколите на проучванията EXPLORER-HCM и MAVALTE и също е препоръчано в одобрената схема за дозиране (32,42). Случаи, наблюдавани в клиничните проучвания, вече са описани (32,42,53, 55–57).

Повечето пациенти, започващи терапия с мавакамтен, имат повишена ЛКФИ, като се очаква с времето леко понижение. Въпреки това е **изключително важно ЛКФИ да се проследява при всяко посещение.** Ако ЛКФИ намалее до <50%, се препоръчва прекъсване на лечението и повторна оценка след 4 седмици. При пациенти с преходно понижение на ЛКФИ <50% терапията може да се възобнови на следващото по-ниско ниво на дозата, след като състоянието на пациента се стабилизира и ЛКФИ се възстанови до $\geq 50\%$ поне 4 седмици след прекъсването на лечението.

Иницирирането или титрирането нагоре на съпътстващи лекарства, които влияят върху метаболизма на мавакамтен, както и интеркурентни заболявания, също трябва да се разглеждат като потенциални причини за понижение на ЛКФИ и в такива случаи се препоръчва внимателно медицинско наблюдение (26).

В проучването VALOR-HCM пациентите можеха по собствен избор да прекратят лечението с мавакамтен по всяко време и да преминат към **септална редуccionна терапия (CRT)**, която е препоръчително да се извършва в специализиран център за лечение на ХКМ, след препоръчан период на отмиване (washout) от **най-малко 6 седмици**. Пациентите, които прекъснаха мавакамтен с цел да се подложат на CRT, бяха оценявани в рамките на 14 дни след прекратяването и проследявани на всеки 24 седмици от датата на процедурата до 128-а седмица на проучването (55).

До 56-а седмица **3-ма от 56 пациенти (5,4%)** от първоначалната група с мавакамтен и **3-ма от 52-ма пациенти (5,8%)** от плацебо групата (които преминаха на лечение с мавакамтен на 16-а седмица) избраха да се подложат на септална редуccionна терапия (57).

Предозиране

Въз основа на ограничени данни при хора най-вероятният резултат от **предозиране с мавакамтен** е систолна дисфункция. **Лечението при предозиране**

не се състои в прекратяване на терапията и прилагане на поддържащи медицински мерки за поддържане на хемодинамичната стабилност, включително внимателно проследяване на ЛКФИ, жизнени показатели и клиничен статус (26).

При остро предозиране може да се обмисли **ранно приложение на активен въглен**, за да се намали абсорбцията на мавакамтен (61). Данни в подкрепа на благоприятния ефект на тази мярка предстоят да бъдат публикувани.

Поради възможността за развитие на систолна дисфункция при пациенти с ХКМ в хода на сериозно интеркурентно заболяване, като **остро начало на предсърдно мъждане или тежка инфекция**, трябва да се обмисли повторна оценка на ЛКФИ независимо от времето, изминало от последната корекция на дозата (62–64).

Предсърдното мъждане е често при ХКМ – среща се при приблизително 20% от пациентите, и може да се свърже със систолна дисфункция, особено при наличие на бърза камерна честота. В проучването EXPLORER-HCM броят на пациентите със сериозно нежелано събитие предсърдно мъждане беше сходен между групите на мавакамтен и плацебо (2-ма срещу 4-ма пациенти) (32). При един пациент от групата на мавакамтен с анамнеза за хронично предсърдно мъждане настъпи преходно понижение на ЛКФИ <50% след аблация на предсърдно мъждане по време на протоколно определен 8-седмичен период на washout (32).

В кохортата EXPLORER от MAVALTE 21 пациенти са имали нежелано събитие предсърдно мъждане за 315 пациент-години експозиция, като при 11 от тях е било новопоявило се. От 12 пациенти с преходно понижение на ЛКФИ <50% 5-има са имали интеркурентно предсърдно мъждане/трептене по време на събитието. Като цяло делът на пациентите в кохортата EXPLORER от MAVALTE с нежелано или сериозно нежелано събитие предсърдно мъждане (9,1% и 3% съответно) е бил подобен на този в плацебо групата на EXPLORER-HCM (7,0% и 3%) (42).

Лечението с мавакамтен може също да се наложи да бъде прекъснато при влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност. Пациенти, които прекъснат терапията, докато приемат 2,5 mg QD, могат да бъдат рестартирани отново с 2,5 mg по преценка на клинициста. Ако настъпи второ понижение на ЛКФИ <50% при доза 2,5 mg, препоръката е лечението да бъде окончателно прекратено. Ако интеркурентното заболяване е било допринасящ фактор за намаляване на ЛКФИ, се препоръчва

първо състоянието да бъде овладяно преди повторно изследване на ЛКФИ и рестартиране на мавакамтен. След рестартиране ехокардиография трябва да се извърши след 4 седмици, а същата доза да се поддържа за последващите 8 седмици (ако ЛКФИ $\geq 50\%$). Ако градиентът на ИПЛК при Валсалва ≥ 30 mmHg и ЛКФИ $\geq 55\%$ се запазят, пациентът може да бъде uptitриран до следващата налична по-висока доза (26).

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Адитивен отрицателен инотропен ефект на мавакамтен с други лекарства, които намаляват контрактилитета на сърцето, може да се очаква. Важно е да се отбележи, че в проучването **EXPLORER-HCM** 92% от пациентите са получавали бета-блокери или калциеви антагонисти преди лечението и почти всички са продължили фоновата терапия за ХКМ през цялото проучване или са се наложили само минимални корекции (32).

В **USPI** се препоръчва избягване на едновременната употреба на мавакамтен с дизопирамид в комбинация с калциеви антагонисти, тъй като при един пациент такава употреба е била свързана с левокамерна систолна дисфункция и симптоми на сърдечна недостатъчност (26,55).

Въпреки това **14 пациенти (25,0%)** от групата с мавакамтен в проучването **VALOR-HCM** са получавали изследваното лекарство едновременно с дизопирамид, включително **3-ма пациенти (5,4%)**, които са били лекувани едновременно с мавакамтен, дизопирамид и калциеви антагонисти (със или без бета-блокери), и при тези пациенти **не са докладвани нови проблеми свързани с безопасност** за периода на лечение от 56 седмици (44,55). След първоначалния 16-седмичен период на лечение още **3-ма пациенти (5,8%)**, които са преминали от плацебо към терапия с мавакамтен, са получавали едновременно мавакамтен, дизопирамид и калциеви антагонисти (със или без бета-блокери) (55).

Необходими са допълнителни проучвания за оценка на безопасността и ефикасността от комбиниране на терапията с мавакамтен и дизопирамид плюс калциеви антагонисти. Ако се започне съпътстваща терапия с медикамент с отрицателен инотропен ефект или ако дозата на този медикамент бъде увеличена, **ЛКФИ трябва да се проследява внимателно, докато се постигне стабилна доза и клиничен отговор.**

Фаза 1 проучване на взаимодействието между лекарствата при 31-дневен курс на **омепразол 20 mg** (слаб CYP2C19 инхибитор), прилаган едновременно с еднократна доза **мавакамтен 15 mg** при

зdravi доброволци, показва **умерено повишение в общата експозиция на мавакамтен**, без значим ефект върху абсорбцията му (65).

Друго проучване при здрави доброволци, приемащи 28-дневен курс на **верапамил 240 mg** (умерен CYP3A4 инхибитор) заедно с еднократна доза **мавакамтен 2,5 mg**, установи минимално увеличение в площта под кривата концентрация-време, но **52% повишение в пиковата експозиция на мавакамтен** (65).

Резултатите от двете проучвания предполагат, че започването на терапия с мавакамтен на фона на слаби CYP2C19 или умерени CYP3A4 инхибитори е **добре поносимо и може да бъде включено в схемата на дозиране без модификация. Силните CYP3A4 инхибитори обаче са противопоказани.** Следователно **Мавакамтен трябва да бъде прекратен**, ако е необходимо лечение със силен CYP3A4 инхибитор, например антивирусната комбинация **ритонавир 100 mg + нирматрелвир 150 mg** (66).

Мавакамтен като индуктор на CYP

Мавакамтен е индуктор на **CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19**. Едновременната му употреба с лекарства - субстрати на CYP ензими (напр. хормонални перорални контрацептиви), може да **намали плазмените концентрации на тези медикаменти.**

За да се оцени този ефект, е проведено проспективно, двупериодно кросоувър проучване при 13 здрави жени, приемащи **етинилестрадиол 35 µg и норетиндрон 1 mg**. Наблюдавани са **умерени увеличения в AUC (площта под кривата)** за двата хормона (средно геометрично съотношение $\leq 1,22$) след комбинирано приложение с мавакамтен в сравнение с преди него, но **Stax (максималната концентрация) и биологичният полуживот не са били повлияни** (67). Въпреки това се препоръчва **стриктно проследяване при комбиниране на мавакамтен с CYP-субстрати**, особено при жени в детеродна възраст, които приемат хормонални контрацептиви. Липсата на бременност трябва да бъде потвърдена преди започване на терапията. Пациентките трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и **4 месеца след последната доза.** Ако настъпи бременност в този период, медицинските специалисти трябва да уведомят производителя (26). В момента се провежда **проучване за безопасност при бременност** за мавакамтен.

Трите завършени клинични проучвания, разгледани по-горе, демонстрираха ефикасността и относителната безопасност на мавакамтен при пациенти с oXKM, които са били на стандартна фоновата

терапия. Мавакамтен не само редуцира ИПЛК обструкцията и подобри пълненето на лявата камера, но също така повиши физическия капацитет, качеството на живот и облекчи симптомите, като осигури **глобално, многопосочно подобрене** в клинично значими параметри от КПЕТ (кардиопулмонален тест с натоварване), КМР (кардиомагнитен резонанс), ехокардиография, резултати, докладвани от пациентите, както и в биомаркери.

Мавакамтен също така **намали нуждата от СР** след 16–32 седмици лечение при тежко симптомни пациенти с оХКМ на максимално поносима лекарствена терапия. През 2022 г., по времето на одобрението от FDA, **Bristol Myers Squibb** обяви, че цената на едро за една капсула е приблизително **\$245,20**, с месечна обявена цена от **\$7,356,16**. Необходими са повече данни за **трайната ефективност и профила на безопасност** на лекарството. Освен това за регулаторите е важно да се има предвид разбирането, че публичните ресурсите и потребностите са ограничени и поради тази причина е необходимо да се избере оптималното съчетание, при което ще бъдат постигнати максимални резултати и/или ефект за заплатената цена (67).

За минимизиране на риска мавакамтен понастоящем е достъпен в САЩ чрез **Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) програма**, предназначена да проследява пациентите периодично с ехокардиография за ранно откриване на систолна дисфункция и за скрининг на лекарствени взаимодействия преди всяко отпускане на рецепта.

Програмата REMS изисква от здравните специалисти и фармацевтите да преминат образователни програми, включващи: консултиране на пациентите относно риска от сърдечна недостатъчност, оценка на сърдечносъдовия статус на пациента, извършване на ехокардиографии в определени моменти след започване на лечението. Програмата също така предоставя ръководство за пациентите, които трябва да бъдат **скринирани за потенциални лекарствени взаимодействия** и да преминат ехокардиография преди записване в REMS (68).

Регистърът **DISCOVER-HCM** (NCT05489705) за мавакамтен се очаква да включи около **1500 пациенти с оХКМ** и ще оцени безопасността и ефективността му в реални клинични условия в САЩ. В ClinicalTrials.gov са регистрирани проучвания при възрастни пациенти с оХКМ в **Китай (NCT05174416)** и **Япония (NCT05414175)**.

Бъдеще

Необходима е повече информация, за да се разберат характеристиките и предикторите за **отгово-**

рилите и неотговорилите пациенти, безопасността и ефикасността на мавакамтен, започнат в детска възраст, отговорите при различни генотипове и ролята на мавакамтен при **необструктивна ХКМ**.

Понастоящем **няма одобрени медикаментозни терапии** за симптоматична необструктивна ХКМ. Често използваните *off-label* медикаменти, включително диуретици, бета-блокери, верапамил или дилтиазем, имат **ограничена ефективност и странични ефекти**. Предишно проучване показва **смесени резултати** с ранолазин при пациенти със симптоматична ХКМ. Следователно съществува **неудовлетворена медицинска нужда** от безопасни и по-ефективни терапии при пациенти със симптоматична необструктивна ХКМ, които да повишат функционалния капацитет, да намалят симптомите и да подобрят качеството на живот. Малко по мащаб, фаза 2, плацебо контролирано проучване при пациенти с необструктивна ХКМ показва подобрения в нивата на **NT-proBNP** и **тропонин I** при лечение с мавакамтен (69).

На тази основа е проведено фаза 3 клинично проучване (**ODYSSEY-HCM**) за оценка на ефекта на мавакамтен върху функционалния капацитет и самооцененото здравословно състояние при възрастни пациенти със симптоматична необструктивна ХКМ. Пациентите бяха разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1 да получават **мавакамтен** (начална доза 5 mg дневно с възможно титриране до максимум 15 mg дневно според левокамерната фракция на изтласкване) или **плацебо** (със симулирана корекция на дозата) за период от **48 седмици**. Двата **първични крайни показателя** бяха промяната от изходно ниво до 48-а седмица в **пиковата консумация на кислород** (peak VO₂) и **сбора по 23-елементния Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - клиничен сумарен резултат (KCCQ-CSS)**. **Намаления на фракцията на изтласкване и прекъсвания на терапевтичния режим са били по-чести при мавакамтен, отколкото при плацебо**. Сред пациентите с необструктивна ХКМ лечението с мавакамтен не доведе до статистически значимо по-голямо подобрене в пиковата консумация на кислород или редукция на симптомите в сравнение с плацебо. Сред пациенти с **необструктивна ХКМ** мавакамтен не доведе до **значително по-голямо подобрене в пиковата консумация на кислород или намаляване на симптомите** в сравнение с плацебо (70).

Не е известно дали пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, но без ХКМ, могат да имат полза от мавакамтен; в

момента тече проучване за доказателство на концепцията (**EMBARC-HFrEF, NCT04766892**) (71). Необходимо е и допълнително проследяване, за да се установи дали мавакамтен може да намали нуждата от септална редукиционна терапия в дългосрочен план. Оптималната продължителност на терапията и потенциалните **болест-модифициращи ефекти** на мавакамтен при ХКМ трябва да бъдат уточнени.

Афикамтен, синтезиран представител на следващо поколение, малка молекула, селективен инхибитор на сърдечния миозин, има по-кратък полуживот при хора (**3,4 дни**) в сравнение с мавакамтен (**7–9 дни**), което позволява по-кратък интервал за достигане на стационарна плазмена концентрация и по-бърза обратимост след намаляване на дозата (72). В транслационен фелинов модел на оХКМ афикамтен демонстрира **дозозависимо намаляване на ИПЛК градиента** (73). Във **фаза 1 проучване с ескалация на дозата** при здрави доброволци афикамтен е бил добре поносим и е понижавал ЛКФИ по концентрационно зависим начин (74).

В REDWOOD-HCM (NCT04212896) - фаза 2, плацебо контролирано изпитване при 41 пациенти с оХКМ с пикови ИПЛК градиенти >50 mmHg и ЛКФИ $>60\%$, афикамтен се е оказал безопасен, добре поносим и е намалил градиента на ИПЛК в покой и при Валсалва, както и ЛКФИ и симптомите (75).

В FOREST-HCM (NCT04848508) - откритото продължение на REDWOOD-HCM, афикамтен е запазил ефективността си и е бил добре поносим до 48 седмици. От 19 пациенти, отговарящи на стандартните критерии за септална редукиционна терапия в изходно състояние, **нико един не е отговарял на тези критерии след 48 седмици** (76).

Фаза 3 проучването **SEQUOIA-HCM (NCT05186818)** е в ход (77). В ClinicalTrials.gov са регистрирани още две изследвания: **MAPLE-HCM (NCT05767346)** - сравнява афикамтен с метопролол, и **FOREST-HCM (NCT04848506)** - открито проучване за събиране на данни за безопасността (78).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мавакамтен е първият инхибитор на сърдечния миозин, одобрен за лечение на възрастни със симптоматична обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМ). Той предоставя **нова фармакотерапевтична линия**, която таргетира основната патофизиология на заболяването и се понася добре от голямата част от пациентите.

Резултатите от текущите дългосрочни проучвания и реалния клиничен опит ще допълнят данни-

те за ефективността и безопасността, установени в клиничните изпитвания, обобщени в този обзор. Въз основа на наличните доказателства **мавакамтен е полезен поне в краткосрочен и средносрочен план** при пациенти с оХКМ, които остават симптомни въпреки лечение с единична или комбинирана терапия с бета-блокери и калциеви антагонисти, и може да отложи или избегне необходимостта от септална редукиционна терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2020;142:e558–631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
2. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
3. Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:353–63. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00682-0>
4. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051–2060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886.
5. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010–2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehu439.
6. Morrow AG, Braunwald E. Functional aortic stenosis; a malformation characterized by resistance to left ventricular outflow without anatomic obstruction. *Circulation*. 1959;20:181–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.20.2.181>
7. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30(Suppl 4):3–119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>
8. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation*. 1995;92: 785–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.4.785>
9. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83–99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>
10. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2016;117: 1651–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044>
11. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
12. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte

- energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141: 828–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339
13. Mazzarotto F, Olivotto I, Boschi B, et al. Contemporary insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy: toward a new era in clinical testing? *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015473>
14. Watkins H. Time to think differently about sarcomere-negative hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143:2415–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053527>
15. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114:2232–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682>
16. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol*. 1962;10:489–95. doi: 10.1016/0002-9149(62)90373-9
17. Braunwald E, Oldham HN Jr, Ross J Jr, et al. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. *Circulation*. 1964;29:422–31. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.3.422>
18. Stewart S, Mason DT, Braunwald E. Impaired rate of left ventricular filling in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1968;37:8–14. <https://doi.org/10.1161/01.cir.37.1.8>
19. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:655–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1710575>
20. Capota R, Militaru S, Ionescu AA, et al. Quality of life status determinants in hypertrophic cardiomyopathy as evaluated by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:351. doi: 10.1186/s12955-020-01604-9
21. Cohen LS, Braunwald E. Chronic beta adrenergic receptor blockade in the treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1968;11:211–21. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(68\)90011-x](https://doi.org/10.1016/0033-0620(68)90011-x)
22. Maron BJ, Dearani JA, Smedira NG, et al. Ventricular septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (Analysis Spanning 60 Years Of Practice): AJC expert panel. *Am J Cardiol*. 2022;180:124–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.007>
23. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, et al. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3087–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064>
24. Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6:353–63. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.07.07>
25. Desai MY, Tower-Rader A, Szpakowski N, et al. Association of septal myectomy with quality of life in patients with left ventricular outflow tract obstruction from hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Netw Open*. 2022;5: e227293. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7293>
26. CAMZYOS (mavacamten). Prescribing Information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2024. https://packaging.erts.bms.com/pi/pi_camzyos.pdf
27. CAMZYOS (mavacamten). Summary of Product Characteristics. Dublin, Ireland: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; 2023.
28. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*. 2016;351:617–21. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
29. Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem*. 2017;292:16571–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.776815>
30. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human beta-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115: E8143–52. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809540115>
31. Awinda PO, Watanabe M, Bishaw YM, et al. Mavacamten decreases maximal force and Ca²⁺-sensitivity in the N47K-myosin regulatory light chain mouse model of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320:H881–90. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00345.2020>
32. Olivotto 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. *Lancet*. 2020;396:759–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
33. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of mavacamten on echocardiographic features in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2518–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>
34. Perera V, Gretler DD, Seroogy JD, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of mavacamten with verapamil in healthy subjects. Poster presented at: Annual College of Clinical Pharmacology (ACCP) Annual Meeting. North Bethesda, MD, USA. 25–27 September 2022.
35. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharmazie*. 2018;73:619–624. doi: 10.1691/ph.2018.8689
36. Grillo MP, Erve JCL, Dick R, et al. In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin. *Xenobiotica*. 2019;49:718–733. doi: 10.1080/00498254.2018.1495856
37. Centre for Drug Evaluation and Research. Clinical pharmacology review. Mavacamten. 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214998Orig1s000ClinPharmR.pdf
38. Scholtz S, Coppée C, Mohamed K, et al. Mavacamten maintenance dose determination: insights into individualised therapy for hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart*. 2025;12:e003192. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003192>
39. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 2019;170:741–748. doi: 10.7326/M18-3016
40. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, et al. Study design and rationale of EXPLORER-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

- Circ Heart Fail. 2020;13:e006853. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853
41. Tian Z, Li L, Li X, Ja W, Zhang Q, Li Z, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8:957–965. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3030
 42. Rader F, Oręziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE study, EXPLORER-LTE cohort. *JACC Heart Fail.* 2024;12:164–177. doi: 10.1016/j.jchf.2023.09.028
 43. Saberi S, Kramer CM, Oreziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, et al. 96-week cardiac magnetic resonance (CMR) results of treatment with mavacamten from the EXPLORER cohort of the MAVA-Long-Term Extension (LTE) study in patients (pts) with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Poster presented at: American College of Cardiology (ACC)/World Congress of Cardiology (WCC) 2023. New Orleans, LA, USA. March 4–6; 2023.
 44. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:95–108. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.048
 45. 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. doi: 10.1016/j.ahj.2021.05.007
 46. Ghazal SN. Valsalva maneuver in echocardiography. *J Echocardiogr.* 2017;15:1-5. doi: 10.1007/s12574-016-0310-8
 47. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2020;142:e533–e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938
 48. Jensen MK, Havndrup O, Pecini R, Dalsgaard M, Hassager C, Helqvist S, et al. Comparison of Valsalva manoeuvre and exercise in echocardiographic evaluation of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:763–769. doi: 10.1093/ejehocardi/jeq063
 49. Kumar S, Van Ness G, Bender A, S, et al. Standardized goal-directed Valsalva maneuver for assessment of inducible left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:791–798. doi: 10.1016/j.echo.2018.01.022
 50. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an update from the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society for Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:533–569. doi: 10.1016/j.echo.2022.03.012
 51. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44:3503–3626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194
 52. Saberi S, Cardim N, Yamani MH, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM CMR substudy analysis. *Circulation.* 2021;143:606–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359
 53. Garcia-Pavia P, Oreziak A, Masri A, et al. Long-term effects of mavacamten treatment in obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM): updated cumulative analysis of the EXPLORER cohort of MAVA-long-term extension (LTE) study up to 120 weeks. Oral presentation at: European Society of Cardiology Congress. August 25–28, 2023.
 54. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2649–2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064
 55. 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. doi: 10.1016/j.ahj.2021.05.007
 56. Desai MY, Owens AT, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive HCM referred for septal reduction therapy: outcomes through 32-weeks. *Circulation.* 2023;147:850–863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534
 57. 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;8:969–977. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3342
 58. Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8:957–965. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3030
 59. Chen L, Qin S, Xie J, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics.* 2008;9:691–702. doi: 10.2217/14622416.9.6.691
 60. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry.* 2021;11:141. doi: 10.1038/s41398-020-01129-1
 61. CAMZYOS (mavacamten). Canadian Product Monograph. Montreal, Canada: Bristol-Myers Squibb Canada; 2022. https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/CAMZYOS_EN_PM.pdf
 62. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017;136:2420–2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
 63. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 2009;119:2516–2525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306
 64. Marcusohn E, Kobo O, Postnikov M, et al. Left ventricular systolic dysfunction due to atrial fibrillation: clinical and echocardiographic predictors. *Card Fail Rev.* 2021;7:e16. doi: 10.15420/cfr.2021.17
 65. Perera V, Gretler DD, Seroogy JD, et al. Effects of omeprazole and verapamil on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of mavacamten: two drug-drug interaction studies in healthy participants. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023;12:1241–1251. doi: 10.1002/cpdd.1332

66. Chiang M, Sychterz C, Gaohua L, et al. Drug-drug interaction potential of mavacamten with oral contraceptives: results from a clinical pharmacokinetic study and a physiologically based pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol*. 2023;63:1275–1282. doi: 10.1002/jcph.2298
67. Grigorov E, Belcheva V, Salchev P. Economics as a science for public welfare. *Social Medicine*. 2014;22(2):33-37. doi: 10.14748/sm.v1i2.946
68. CAMZYOS (mavacamten). REMS patient brochure. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; 2022. Accessed December 7, 2023. <https://www.camzyosrems.com/assets/commercial/us/camzyosrems/en/pdf/Camzyos-REMS-Patient-Brochure.pdf>
69. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2649-2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064
70. Desai MY, Owens AT, Abraham T, et al. ODYSSEY-HCM Investigators. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;393(10):961-972. doi: 10.1056/NEJMoa2505927
71. ClinicalTrials.gov. A study of mavacamten in participants with HFpEF and elevation of NT-proBNP with or without elevation of cTnT (EMBARK-HFpEF). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04766892. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04766892>
72. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Chem*. 2021;64:14142–52. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
73. Sharpe AN, Olach MS, Rivas VN, et al. Effects of aficamten on cardiac contractility in a feline translational model of hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2023;13:32. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26630-z>
74. Malik FI, Robertson LA, Armas DR, Robbie EP, Osmukhina A, Xu D et al. A phase 1 dose-escalation study of the cardiac myosin inhibitor aficamten in healthy participants. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7:763–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.04.008>
75. Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:34–45. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.020
76. Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, et al. Long-term efficacy and safety of aficamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:324. doi: 10.1016/S0735-1097(23)00768-4
77. Evaluation of the effects of treatment with aficamten over a 24-week period on cardiopulmonary exercise capacity and health status in patients with symptomatic oHCM (SEQUOIA-HCM). www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05186818. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05186818>
78. Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Aficamten in Adults With HCM (FOREST-HCM). www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04848506 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848506>

**Адрес за кореспонденция:**

Ралица Панчева
 Медицински факултет
 ул. „Св. Георги Софийски“ 1
 София, 1431
 e-mail: rpancheva@medfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0002-1165-7062