



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Indrė Murmokaite, VI kursas, 13 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Šiuolaikinis medikamentinis kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos gydymas bei jo klinikinė nauda pacientams su hipertrofine kardiomiopatija

Contemporary Medical Treatment of Obstruction of the Left Ventricular Outflow Tract and Its Clinical Benefits in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Darbo vadovas: dr. Eglė Sadauskienė

Klinikos vadovas: prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: indre.murmokaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	3
LENTELIŲ SĄRAŠAS	5
PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS.....	5
SANTRAUKA.....	6
ĮVADAS	9
1. DARBO METODIKA	10
2. REZULTATAI.....	11
2.1 Etiologija.....	11
2.2 Kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos mechanizmas.....	12
2.3 Simptomai ir diagnostika.....	13
2.3.1 Simptomai.....	13
2.3.2 Diagnostika	14
2.4 Medikamentinio gydymo algoritmas	16
2.5 Beta adrenoblokatoriai	18
2.6 Kalcio kanalų blokatoriai.....	19
2.7 Dizopiramidas.....	21
2.7.1 Dizopiramido efektyvumą iliustruojantis klinikinis atvejis.....	23
2.8 Selektyvūs širdies miozino inhibitoriai	28
2.8.1 Mavakamtenas	29
2.8.2 Afikamtenas	32
2.9 Kitos gydymo galimybės	35
3. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI.....	36
4. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	38
4.1 Išvados.....	38
4.2 Rekomendacijos	39
LITERATŪRA.....	40
PRIEDAI	49

SANTRUMPOS

AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai;
AKS – arterinis kraujo spaudimas;
APA – alkoholinė pertvaros abliacija;
ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai;
AV – atrioventrikulinis;
AŠA – (angl. *American Heart Association*) Amerikos Širdies Asociacija;
BAB – beta adrenoblokatoriai;
BNP – B tipo natriuretinis peptidas;
CYP – citochromas P450;
DP – dešinysis prieširdis
DS – dešinysis skilvelis;
e' – didžiausias mitralinio vožtuvo žiedo judesio greitis ankstyvojo kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo metu;
E/e' – didžiausio ankstyvojo kairiojo skilvelio prisipildymo per mitralinę vožtuvą greičio ir didžiausio mitralinio vožtuvo žiedo judesio greičio ankstyvojo kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo metu santykis;
EKD – (angl. *European Society of Cardiology*) Europos Kardiologų Draugija;
EKG – elektrokardiograma;
EQ-5D-5L – (angl. *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version*) Europos gyvenimo kokybės 5 matmenų, 5 lygių klausimynas;
EQ-VAS – (angl. *European Quality of Life – visual analogue scale*) Europos gyvenimo kokybės vizualinė analoginė skalė;
FKE – fizinio krūvio echokardiografija;
HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija;
IKD – implantuojamas kardioverteris defibriliatorius;
KKB – kalcio kanalų blokatoriai;
KCCQ-PRO – (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Patient-Reported Outcome*) Kanzaso kardiomiopatijos klausimynas, paremtas paciento nurodytomis išeitimis;
Ko-TSP – atstumas tarp mitralinio vožtuvo koaptacijos ir tarpskilvelinės pertvaros;

KMP – kardiomiopatija;
KP – kairysis prieširdis;
KS – kairysis skilvelis;
KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija;
KSIT – kairiojo skilvelio išstūmio traktas;
KSITO – kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija;
MAPK – mitogenų aktyvuotos baltymų kinazės;
MV – mitralinis vožtuvas;
MYBPC3 – širdies mioziną jungiančio baltymo C genas;
MYH7 – beta miozino sunkiosios grandinės genas;
MYL3 – miozino lengvosios grandinės 3 genas;
mmHg – milimetrai gyvsidabrio stulpelio;
NT-proBNP – N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas;
NYHA – (angl. *New York Heart Association*) Niujorko Širdies Asociacija;
pVO2 – maksimalus deguonies sunaudojimas;
QTc – koreguotas QT intervalas;
SAM – (angl. *systolic anterior motion*) priekinės arba abiejų mitralinio vožtuvo burių atsilenkimas link pertvaros sistolės metu;
SPR – skilvelių pertvaros redukcija;
SŠM – staigi širdinė mirtis;
ŠMRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija;
ŠN – širdies nepakankamumas;
TGFB1 – transformuojantis augimo faktorius beta;
TNNT2 – širdies troponino T genas;
TNNI3 – širdies troponino I genas;
TPM1 – tropomiozino alfa - 1 grandinės genas;
TTE – transtorakalinė echokardiografija;
VA – vainikinės arterijos.

LENTELIŲ SĄRAŠAS

1 lentelė. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos ir 2024 m. Amerikos Širdies Asociacijos rekomendacijų palyginimas	15
2 lentelė. Troponino I ir B tipo natriuretinio peptido kitimas gydymo eigoje	26
3 lentelė. Mavakamteno ir afikamteno savybių palyginimas.....	32

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1 pav. Kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos išsivystymo mechanizmas.....	12
2 pav. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos įvertinimo algoritmas	15
3 pav. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos gydymo algoritmas.	17
4 pav. 2024 m. Amerikos Širdies Asociacijos gairėse nurodomas kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos gydymo algoritmas.....	17
5 pav. Širdies ultragarsiniame tyrime stebimas priekinės burės atsilenkimas link tarpkilvelinės pertvaros sistolės metu	24
6 pav. Širdies magnetinio rezonanso tomografijoje stebima išreikšta 20 mm hipertrofija pertvaroje	24
7 pav. Vėlyvas kontrastinės medžiagos kaupimas dešiniojo – kairiojo skilvelių apatinėje jungtyje, miokardo fibrozė.....	25
8 pav. Praktiškai išnykęs priekinės burės atsilenkimas link tarpkilvelinės pertvaros sistolės metu.....	27
9 pav. Valsalvos mėginio provokacijos metu Dopleriu išmatuotas kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientas skiriant gydymą dizopiramidu.....	27
10 pav. Selektivių širdies miozino inhibitorių poveikis miokardui.....	28

SANTRAUKA

Ivadas. Hipertrofinė kardiomiopatija yra viena dažniausių genetiškai nulemtų širdies ligų. Apie 70 procentų sergančiųjų nustatoma obstrukcija kairiojo skilvelio išstūmio trakte, kuri yra susijusi su didesne širdies nepakankamumo, aritmijų ir staigios širdinės mirties rizika. Nors dalis sergančiųjų išlieka asimptominiai visą gyvenimą, pirmieji simptomai gali išryškėti bet kokio amžiaus asmenims, o kartais liga diagnozuojama tik po įvykusio netikėto širdies sustojimo. Šiuolaikinis medikamentinis gydymas apima tradicinius, ilgus metus gydymui naudojamus vaistus ir neseniai klinikinėje praktikoje pasirodžiusius selektyvius širdies miozino inhibitorius. Simptomų kontrolė, kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos mažinimas, gyvenimo kokybės gerinimas ir ligos progresijos stabdymas yra pirminiai medikamentinio gydymo tikslai.

Darbo tikslas. Apžvelgti mokslinės literatūros duomenis apie šiuolaikinių hipertrofinės kardiomiopatijos su kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija gydymui naudojamų medikamentų efektyvumą bei jų naudą pacientams ir pristatyti gydymo taktiką iliustruojantį klinikinį atvejį.

Darbo metodika. Atlikta naratyvinė literatūros apžvalga. Mokslinių publikacijų paieška buvo vykdyta „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Clinical Key“ duomenų bazėse naudojant šiuos paieškos žodžius ir jų junginius: „hypertrophic cardiomyopathy“, „obstructive hypertrophic cardiomyopathy“, „medical treatment“, „beta blockers“, „calcium channel blockers“, „disopyramide“, „selective cardiac myosin inhibitors“. Prioritetas teiktas ne senesnėms nei 10 metų publikacijoms. Apžvelgti straipsnių ir klinikinių vaistų tyrimų duomenys. Išanalizuotos ir palygintos naujausios 2023 metų Europos Kardiologų Draugijos ir 2024 metų Amerikos Širdies Asociacijos kardiomiopatijų valdymo rekomendacijos. Aprašyta ligos etiologija, patogenezė, diagnostika ir gydymas, didžiausią dėmesį skiriant medikamentiniam gydymui. Gavus rašytinį paciento ir gydymo įstaigos sutikimą, išanalizuotas ir aprašytas paciento, sergančio hipertrofine kardiomiopatija su kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija, klinikinis atvejis.

Išvados. Geriausi medikamentinio gydymo rezultatai pacientams sergantiems hipertrofine kardiomiopatija su kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija pasiekiami taikant individualizuotą gydymo taktiką, atsižvelgiant į paciento simptomus, jų išreikštumą ir hemodinaminius rodiklius. Tradiciniai gydymui naudojami vaistai, tokie kaip beta adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai ir dizopiramidas gali sumažinti ligos simptomus ir kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientą, tačiau jų

poveikis ne visais atvejais yra pakankamas. Selektyvūs širdies miozino inhibitoriai mavakamtenas ir afikamtenas yra naujausi vaistai šios ligos gydyme, pasižymintys dideliu efektyvumu mažinant obstrukciją, simptomų išreikštumą ir gerinant gyvenimo kokybę, be to, atliktuose tyrimuose vaistų toleravimas ir saugumas įvertintas labai palankiai. Visgi, skiriant medikamentinį gydymą būtinas nuolatinis paciento stebėjimas, siekiant įvertinti galimus nepageidaujamus su vaistu susijusius reiškinius, simptomų intensyvumo ir hemodinamikos pokyčius, o esant poreikiui bei galimybėms keisti medikamentinio gydymo strategiją ar pereiti prie intervencinio gydymo taktikos.

Raktažodžiai: hipertrofinė kardiomiopatija, kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija, medikamentinis gydymas, selektyvūs širdies miozino inhibitoriai.

SUMMARY

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy is one of the most common genetically determined heart diseases. About 70% of patients have an obstruction in the left ventricular outflow tract, which is associated with an increased risk of heart failure, arrhythmias and sudden cardiac death. Although some patients remain asymptomatic throughout their lives, the first symptoms may appear at any age and sometimes the disease is diagnosed only after sudden cardiac death. Contemporary pharmacological treatment includes traditional drugs that have been used for many years and selective cardiac myosin inhibitors that have recently entered clinical practice. Controlling symptoms, reducing left ventricular outflow tract obstruction, improving quality of life and halting disease progression are the primary goals of medical therapy.

Objective. To review the literature on the efficacy and patient benefit of current medications for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction and to present a clinical case illustrating treatment strategy.

Methodology. Narrative literature review. “PubMed”, “ScienceDirect” and “Clinical Key” databases were searched for scientific publications using the following search terms and their combinations: “hypertrophic cardiomyopathy”, “obstructive hypertrophic cardiomyopathy”, “medical treatment”, “beta-blockers”, “calcium channel blockers”, “disopyramide”, “selective cardiac myosin inhibitors”. Priority was given to publications less than 10 years old. Articles and clinical trials data were reviewed. The most recent 2023 European Society of Cardiology and 2024 American Heart Association

guidelines for the management of cardiomyopathies were analysed and compared. The aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of the disease were described, with a focus on medical therapy. With written informed consent from the patient and the institution, the clinical case of a 32-year-old patient with hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction was analysed and described.

Conclusions. The best results of medical therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction are achieved through individualised treatment strategies, taking into account the patient's symptoms, their severity and haemodynamic parameters. Conventional therapies such as beta-blockers, calcium channel blockers and disopyramide can reduce symptoms and left ventricular outflow tract gradient, but their effect is not sufficient in some cases. The selective cardiac myosin inhibitors mavacamten and aficamten are the newest drugs in the treatment of this disease, with high efficacy in reducing obstruction, symptom severity and improving quality of life, and their tolerability and safety are favourably evaluated in clinical trials. However, continuous monitoring of the patient is necessary to assess possible adverse drug reactions, changes in symptom intensity and haemodynamics, and to modify the drug treatment strategy or switch to interventional therapies if necessary and feasible.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular outflow tract obstruction, medical therapy, selective cardiac myosin inhibitors.

IVADAS

Hipertrofinė kardiomiopatija (HKMP) yra viena labiausiai paplitusių genetiškai nulemtų širdies ligų, kurios pasireiškimo dažnis bendroje populiacijoje siekia 1 iš 500 suaugusiųjų tarpe [1,2]. Ši liga yra problema sveikatos srityje, kadangi gali būti diagnozuojama visų amžiaus grupių atstovams, o kartais diagnozė nustatoma tik po įvykusio širdies sustojimo, be to, literatūroje HKMP įvardijama kaip dažniausia staigios širdinės mirties (SŠM) priežastis jauniems, iki 35 metų amžiaus asmenims [3,4]. Ši kardiomiopatija gali būti diagnozuojama nepriklausomai nuo lyties, rasės ar etninės grupės [5]. HKMP apibūdinama kairiojo skilvelio (KS) sienelių sustorėjimu su galimu dešiniojo skilvelio (DS) įtraukimu, kai nustatoma, kad pakitimai nėra nulemti kitų kardiovaskulinių ligų, pavyzdžiui arterinės hipertenzijos, išeminės širdies ligos ar vožtuvų patologijos [1,6]. Daugumai pacientų nustatoma asimetrinė tarpskilvelinės pertvaros hipertrofija, tačiau pasitaiko atvejų, kai stebima tik širdies viršūnės ar koncentrinė miokardo hipertrofija [6]. Nors miokardo sustorėjimas yra pagrindinis fenotipinis požymis, o jo sustorėjimo laipsnis yra svarbus skilvelinių ritmo sutrikimų ir SŠM rizikos faktorius, gali būti stebimi ir kiti struktūros bei funkcijos pokyčiai, tokie kaip netaisyklingas širdies miocitų išsidėstymas, miokardo fibrozė, KS remodeliacija ar sutrikęs skilvelių prisipildymas [7,8].

HKMP gali būti obstrukcinė arba neobstrukcinė [2]. Obstrukcinė HKMP literatūroje aprašyta dar 1964 metais ir vadinta idiopatine hipertrofine subaortine stenoze [9]. Klinikinėje praktikoje širdies ultragarsinio tyrimo metu kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija (KSITO) nustatoma 2/3 HKMP sergančių pacientų, trečdaliui šių asmenų obstrukcija pasireiškia ir ramybės metu [10,11]. HKMP natūrali eiga yra labai įvairi ir ne visais atvejais progresuojanti, tačiau pacientai gali susidurti su vienu ar keliais nepalankiais šios ligos klinikiniais scenarijais: širdies nepakankamumo (ŠN) progresavimu ir chirurginės intervencijos ar širdies transplantacijos poreikiu, paroksizminio bei nuolatinio prieširdžių virpėjimo išsivystymu arba skilvelinių aritmijų nulemta SŠM [12]. Visų minėtų būklių simptomai bei požymiai gali pasireikšti arba sustiprėti bet kuriame paciento gyvenimo amžiuje, tuo tarpu KSITO yra šių nepalankių klinikinių scenarijų išsivystymo rizikos faktorius [13,14]. Nustatyta, kad ligos progresavimo iki sunkaus ŠN rizika yra 3,2% per vienerius metus, kai obstrukcija nustatoma atliekant fizinio krūvio provokacinius mėginius (dinaminė kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija) ir 7,4% per vienerius metus, jei KSITO nustatoma jau ir ramybės metu (ramybės kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija) [15]. KSITO pagrindinis išsivystymo mechanizmas – mitralinio vožtuvo (MV) priekinės burės atsilenkimas link tarpskilvelinės pertvaros sistolės metu (SAM), lemiantis netinkamą MV priekinės ir užpakalinės burių

susiglaudimą sistolės metu bei didesnio ar mažesnio laipsnio MV regurgitaciją. KSITO išsivystymą lemia ne tik KS anatomicinė, bet ir hemodinaminė sąlyga, tai yra „skersvėjis“. Obstrukcija kairiojo skilvelio išstūmio trakte prisideda prie ŠN simptomų išreikštumo ir sumažina pacientų funkcinį pajėgumą [13]. KSITO nustatymas yra svarbus žingsnis siekiant parinkti tinkamiausią gydymo taktiką pacientams su HKMP [1].

KSITO gydymas indikuotinas visiems simptominiams asmenims, kuriems kairiojo skilvelio išstūmio trakto (KSIT) gradientas ramybės, Valsalvos mėginio metu ar atliekant fizinio krūvio echokardiografiją yra ≥ 50 mmHg [1]. Jau istoriškai pirmos eilės medikamentinis HKMP su KSITO gydymas simptominiams pacientams apima beta adrenoblokatorius (BAB) arba nedihidropiridininius kalcio kanalų blokatorius (KKB), o esant nepakankamam šio gydymo efektui bei nenustatant kontraindikacijų - pridamas antros eilės vaistas dizopiramidas [1,2]. Pirminiai tikslai skiriant šiuos medikamentus yra KSIT gradiento sumažinimas, simptomų kontrolė ir gyvenimo kokybės gerinimas [6]. Pagrindinis šio darbo tikslas yra apžvelgti HKMP su KSITO gydymui skiriamus vaistus ir jų naudą bei efektyvumą šia liga sergantiems pacientams, ypatingą dėmesį skiriant naujausiai vaistų grupei - selektyviems širdies miozino inhibitoriams, kurių atstovai yra mavakamtenas ir afikamtenas, bei pristatyti klinikinį atvejį, iliustruojantį šiuolaikinį šios ligos medikamentinį gydymą.

1. DARBO METODIKA

Atlikta naratyvinė literatūros apžvalga. Mokslinių publikacijų paieška buvo vykdyta „PubMed“, „ScienceDirect“ ir „Clinical Key“ duomenų bazėse naudojant šiuos paieškos žodžius ir jų junginius: „hypertrophic cardiomyopathy“, „obstructive hypertrophic cardiomyopathy“, „medical treatment“, „beta blockers“, „calcium channel blockers“, „disopyramide“, „selective cardiac myosin inhibitors“. Prioritetas teiktas ne senesnėms nei 10 metų publikacijoms. Apžvelgti straipsnių ir klinikinių vaistų tyrimų duomenys. Išanalizuotos ir palygintos naujausios 2023 metų Europos Kardiologų Draugijos ir 2024 metų Amerikos Širdies Asociacijos kardiomiopatijų valdymo rekomendacijos. Aprašyta ligos etiologija, patogenezė, diagnostika ir gydymas, didžiausią dėmesį skiriant medikamentiniam gydymui. Gavus rašytinį paciento ir gydymo įstaigos sutikimą, išanalizuotas ir aprašytas paciento, sergančio hipertrofine kardiomiopatija su kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija, klinikinis atvejis.

2. REZULTATAI

2.1 Etiologija

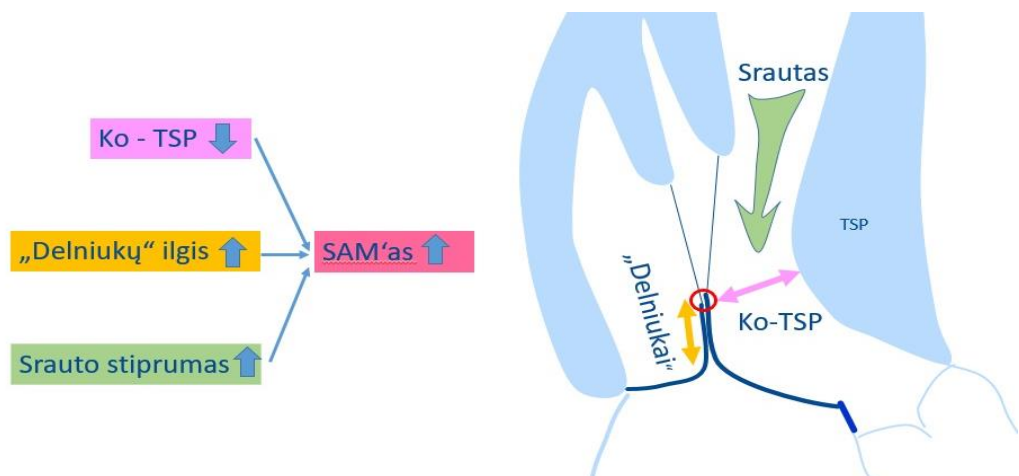
Identifikuota daugiau kaip 2000 genų mutacijų, kurios asocijuojamos su HKMP fenotipo pasireiškimu [16]. Genetiniai pakitimai lemia struktūrinius ir funkcinis sarkomerinių baltymų pokyčius, padidėjusį jautrumą kalcio jonams ir padidėjusį miozino adenozintrifosfatazės aktyvumą. Dėl šių pokyčių aktyvuojami tokie trofiniai ir mitotiniai molekuliniai keliai kaip kalcineurino, mitogenų aktyvuotų baltymų kinazių (MAPK) ir transformuojančio augimo faktoriaus beta (TGFB1). Tai lemia histologinius ir morfologinius miokardo pokyčius, tai yra, miocitų hipertrofiją, netvarkingą jų išsidėstymą bei fibrozę, kurių išraiška yra miokardo hipertrofija, sutrikęs miokardo raumens atsipalaidavimas, ilginiui – ir kontraktiliškumas [17,18]. Be to, sutrikusi ir nepakankama mikrovaskulinė miokardo kraujotaka sukelia išeminį miokardo pažeidimą, remodeliaciją, uždegimą bei fibrozę [18].

Iki 60% atvejų liga siejama su autosominiu dominantiniu paveldėjimo tipu ir mutacijomis (pokyčiais) širdies sarkomerinius baltymus koduojančiuose genuose, ypač beta miozino sunkiosios grandinės (MYH7) ir širdies mioziną jungiančio baltymo C (MYBPC3) sekose, o retesniais atvejais pakitimai nustatomi širdies troponino I ir T (TNNT2, TNNT2), tropomiozino alfa - 1 grandinės (TPM1) ir miozino lengvosios grandinės 3 (MYL3) genuose [6,19]. Sarkomeriniuose genuose nustatomos mutacijos asocijuojamos su ankstesniu ligos pasireiškimu, ženklesne miokardo hipertrofija, fibroze ir didesne SŠM rizika [20]. Istoriskai manyta, kad KSITO yra tipinis reiškinys asmenims, turintiems mutaciją sarkomeriniuose genuose, tačiau pastebėta, kad KSITO paplitimas netgi didesnis pacientų tarpe, kuriems sarkomerinių genų mutacija yra nenustatyta [11]. Ligą sukelianti genetinė mutacija sarkomeriniuose genuose identifikuojama ~ 30% sporadinių atvejų ir ~ 60% šeiminių atvejų, ~ 40% HKMP sergančių asmenų nenustatoma genetinė ligos priežastis [2].

5-10% HKMP fenotipo atvejų suaugusiųjų tarpe siejami su paveldimomis lizosominėmis, metabolinėmis, neuromuskulinėmis ligomis, chromosomų anomalijomis, genetiniais sindromais ar negenetinėmis priežastimis [19]. Pastarosioms priskiriama Fabry liga, širdies amiloidozė bei endokrininiai sutrikimai, pavyzdžiui feochromocitoma, akromegalija ar cukriniu diabetu sergančių motinų naujagimiams stebimas miokardo sustorėjimas, taip pat vaistų, tokių kaip anaboliniai steroidai, takrolimas ar hidroksichlorokvinas vartojimas [19]. Šias būkles bei ligas neabejotinai svarbu atpažinti ir nustatyti, kadangi tam tikrais atvejais pacientui gali būti pritaikomas ligai specifinis gydymas [6].

2.2 Kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos mechanizmas

Siekiant suprasti medikamentinio gydymo reikšmę ir jo naudą pacientams sergantiems HKMP su obstrukcija KSIT, būtina apžvelgti KSITO išsivystymo mechanizmą. Šiuolaikinė teorija teigia, kad KSITO sukelia sistolės metu vykstančio MV priekinės burės arba abiejų burių atsilenkimo link hipertrofuotos KS tarpiskilvelinės pertvaros. Tiriant 721 HKMP sergantį pacientą priekinės MV burės judesys sistolės metu buvo stebimas 97% tiriamųjų [21]. Šis reiškinys laikomas sunkiu, jeigu nustatoma, kad atsilenkusios burės ir pertvaros kontaktas vyksta $> 30\%$ sistolės trukmės [7]. MV burės atsilenkimui ir prispaudimui prie hipertrofavusios tarpiskilvelinės pertvaros reikalingos tam tikros anatomicinės sąlygos: maža kairiojo skilvelio ertmė, bazinės tarpiskilvelinės pertvaros dalies hipertrofija, atstumas $< 2,5$ cm tarp MV burių koaptacijos taško ir tarpiskilvelinės pertvaros bei MV aparato anomalijos, pavyzdžiui siauras MV žiedas, ilgi MV burių „delniukai“ arba morfologiškai pakitę, hipertrofavę ir netaisyklingoje padėtyje prisitvirtinę papiliariniai raumenys [21,22]. Hemodinaminės sąlygos, tokios kaip KS hiperkontraktiliškumas, tachikardija, hipovolemija ir hipotenzija, sumažina KS dydį bei tūrį, todėl tokių būklių metu MV burių koaptacijos taškas priartėja prie tarpiskilvelinės pertvaros [23]. Dėl šių priežasčių, esant pagreitėjusiai/sustiprėjusiai kraujo tėkmei KS ertmėje, susidaro sąlygos MV priekinės arba abiejų burių įtraukimui/prispaudimui į KSIT, taigi, ir obstrukcijos išsivystymui (1 pav.) [24]. Ilgos MV burės nustatytos asmenims, kuriems nestebima KS miokardo hipertrofija, tačiau nustatyta su HKMP asocijuota genetinė mutacija, taigi yra tikimybė, kad šis MV aparato pokytis gali būti ir fenotipinė HKMP išraiška



1 pav. Kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos išsivystymo mechanizmas. Ko-TSP, atstumas tarp mitralinio vožtuvo koaptacijos taško ir tarpiskilvelinės pertvaros; SAM, priekinės arba abiejų mitralinio vožtuvo burių atsilenkimas link pertvaros sistolės metu. Paveikslas iš prof. Dianos Zakarkaitės asmeninio archyvo.

[8]. Vožtuvo burės atsilenkimas link pertvaros sukelia ne tik KSITO, bet ir netinkamą MV burių susiglaudimą sistolės metu, ko pasekoje nustatomas mitralinio vožtuvo nesandarumas [6].

Svarbu paminėti, kad ~ 70 proc. atvejų KSITO yra dinaminė, t.y. kintanti priklausomai nuo prieškrūvio, pokrūvio ir širdies kontraktiškumo, taigi KSIT gradiento pokyčiai priklauso nuo širdies susitraukimų dažnio, arterinio kraujo spaudimo, fizinio aktyvumo, maisto ar suvartojamo alkoholio kiekio [2,6]. Obstrukcija gali būti išprovokuota fiziologiškai, pavyzdžiui, staiga atsistojus iš sėdimos padėties, ypač gausiai prisivalgius, pacientui dehidratavus, atliekant Valsalvos manevrą, arba skiriant medikamentus, sukeliančius hipotenziją, pvz. nitratus, ar teigiamai inotropiškai veikiančius preparatus, pvz. dobutaminą ar digoksiną. [16].

2.3 Simptomai ir diagnostika

2.3.1 Simptomai

Klinikinė HKMP išraiška yra labai įvairi. Didelė dalis HKMP atvejų nediagnozuojami dėl simptomų nebuvimo ar jų neišreikštumo, o klinikinis ištyrimas pradedamas atsitiktinai nustačius pakitimus objektyvios apžiūros metu, pavyzdžiui elektrokardiogramoje (EKG) ar esant šeiminei HKMP anamnezei [25]. Tačiau daliai asmenų HKMP pasireiškia progresuojančiu ŠN arba pirmoji ligos išraiška gali būti SŠM net ir tais atvejais, kai miokardo hipertrofija yra neženkliai arba jos net nėra [4].

Dažniausiai pacientų jaučiami simptomai apima dusulį ir krūtinės skausmą fizinio krūvio metu, galvos svaigimą, širdies plakimus, sinkopes [26]. Kohortinio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, patyrusių neaiškos kilmės sinkopę per paskutinius 6 mėnesius, reliatyvi SŠM rizika yra 5 kartus didesnė nei sinkopės nepatyrusių asmenų [27]. HKMP su KSITO sergantiems pacientams SŠM gali būti sukeliamas elektromechaninės disociacijos, atsiradusios ženkliai sumažėjus širdies minutiniam tūriui, arba dėl skilvelinių aritmijų, kurių priežastis yra miokardo išemija dėl padidėjusio KS galinio diastolinio spaudimo [28]. Dusulį fizinio krūvio metu gali lemti kelios priežastys: sumažėjęs širdies minutinis tūris dėl mažo galinio diastolinio tūrio neelastingame KS, aukštas plaučių venų spaudimas dėl diastolinės funkcijos sutrikimo ir MV regurgitacijos, arba dusulys gali būti išemijos sąlygotos krūtinės anginos ekvivalentas [29]. Krūtinės angina dažniausiai siejama su nepakankama mikrovaskuline kraujotaka hipertrofuotame miokarde, o obstrukcinės HKMP atveju šis simptomas gali būti nulemtas išaugusio širdies raumens deguonies poreikio esant padidėjusiam KS sistoliniui spaudimui [29]. Visi išvardinti simptomai gali pasireikšti ir neobstrukcine HKMP sergantiems asmenims, tačiau KSITO ramybės metu yra sunkesnių simptomų, ŠN progresavimo bei padidėjusio mirštamumo prognostinis rodiklis [30].

Simptomų išreikštumas yra svarbus siekiant parinkti tinkamą gydymo taktiką. Kadangi KSITO daugeliu atvejų yra dinaminė ir gali kisti dienos eigoje, medikamentinio gydymo efektyvumas pagrinde yra vertinamas pagal simptominių atsaką, o ne pagal išmatuotą KSIT gradientą ramybės metu [2].

2.3.2 Diagnostika

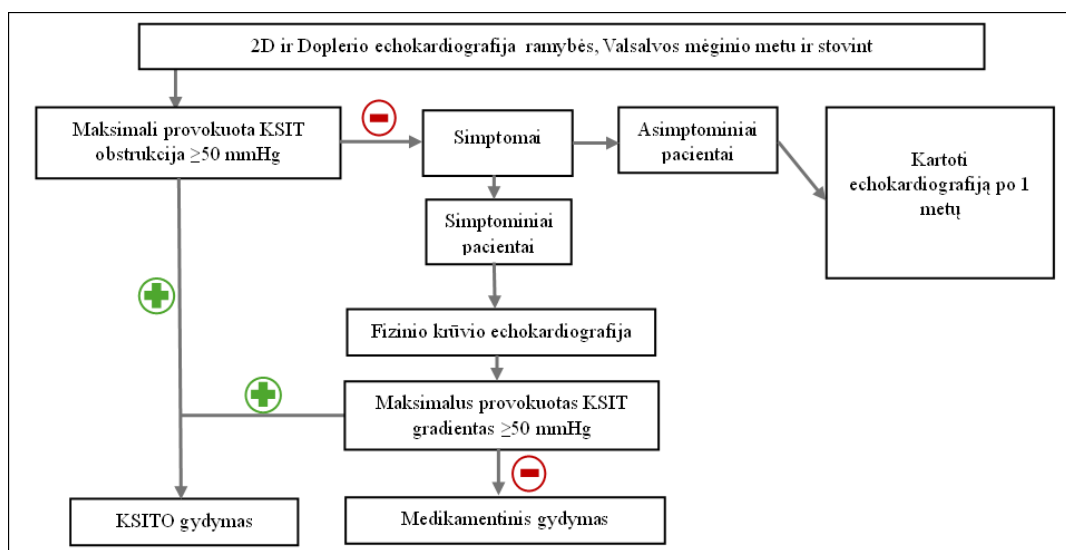
HKMP suaugusiems asmenims diagnozuojama jeigu širdies ultragarsinio tyrimo, širdies magnetinio rezonanso tomografijos (ŠMRT) ar kompiuterinės tomografijos metu stebimas ≥ 15 mm kairiojo skilvelio raumens sustorėjimas viename ar daugiau segmentų, arba 13-14 mm sustorėjimas, kartu nustačius teigiamą HKMP anamnezę šeimoje, pokyčius elektrokardiogramoje (EKG) ar identifikavus ligą lemiantį genetinį variantą [1,2].

Obstrukcine HKMP sergantiems pacientams objektyvios apžiūros metu gali būti nustatomi tokie požymiai kaip greitas pulso kilimas ir kritimas, sistolinis ūžesys kairėje krūtinkaulio pusėje, plintantis į dešinę viršutinę krūtinkaulio kraštą ir širdies viršūnę, stiprėjantis atliekant prieškrūvį ar pokrūvį mažinančius manevrus, pavyzdžiui Valsalvos manevrą [19]. Visgi, diagnozuojant KSITO didžiausią reikšmę turi širdies vaizdiniai tyrimai.

KSITO nustatoma, kai ramybėje arba fiziologinės provokacijos metu išmatuojamas KSIT gradientas ≥ 30 mmHg, tačiau obstrukcija laikoma hemodinamiškai reikšminga, kai nustatomas gradientas ≥ 50 mmHg [2,19]. Doplerinė echokardiografija yra pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas diagnozuojant KSITO, kadangi galima išmatuoti ne tik gradientą KSIT, bet ir nustatyti hipertrofijos išreikštumą, įvertinti širdies sistolinę ir diastolinę funkcijas, širdies kameras, mitralinio vožtuvo burių atsilenkimą link tarpkilvelinės pertvaros, MV nesandarumą ir jo laipsnį bei galimus kitus MV aparato pakitimus [7,31].

2023 metų Europos Kardiologų Draugijos (EKD) ir 2024 metų Amerikos Širdies Asociacijos (AŠA) gairėse rekomenduojama atlikti fizinio krūvio echokardiografiją (FKE) visiems simptominiams pacientams, kuriems ramybės ar provokuotas KSIT gradientas yra < 50 mmHg, taip pat, FKE atlikimas gali būti svarstomas siekiant įvertinti MV aparato įtaką KSITO išsivystymui arba esant neaiškiam KSITO mechanizmui prieš skilvelių pertvaros redukcijos (SPR) terapiją. Tačiau tarp šių gairių galima rasti ir skirtumų. AŠA gairėse nurodoma, kad FKE gali būti svarstoma ne tik simptominiams, bet ir asimptominiams asmenims, o EKD gairėse ši rekomendacija nepateikta (2 pav.). Tuo tarpu, dvimatė doplerinė transtorakalinė echokardiografija (TTE) su provokaciniais mėginiais Europos gairių KSITO

įvertinimo algoritme rekomenduojama visiems HKMP sergantiems asmenims, o AŠA gairėse tik tuo atveju, jei ramybės KSIT gradientas yra < 50 mmHg (1 lentelė) [1,2,32].



2 pav. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos įvertinimo algoritmas. 2D, dvimatė echokardiografija; KSIT, kairiojo skilvelio išstūmio traktas. Europos Kardiologų Draugija (EKD), 2023 m. [1].

1 lentelė. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos ir 2024 m. Amerikos Širdies Asociacijos rekomendacijų palyginimas.

	2023 m. Europos Kardiologų Draugijos rekomendacijos	2024m. Amerikos Širdies Asociacijos rekomendacijos
TTE su provokaciniais manevrais	Visiems HKMP pacientams	Tik kai ramybės gradientas < 50 mmHg
FKE simptominiams pacientams	Visiems simptominiams pacientams, kuriems ramybės ar provokuotas KSIT gradientas yra < 50 mmHg	Visiems simptominiams pacientams, kuriems ramybės ar provokuotas KSIT gradientas yra < 50 mmHg
FKE asimptominiams pacientams	-	Gali būti svarstoma
TTE esant neaiškiam KSITO mechanizmui ar siekiant įvertinti MV aparatą prieš SPR	Gali būti svarstoma	Gali būti svarstoma
Invazinis hemodinamikos įvertinimas	Kai lieka neaiškumų dėl KSITO buvimo	Kai lieka neaiškumų dėl KSITO buvimo
ŠMRT KSITO mechanizmo patikslinimui	-	Rekomenduojama

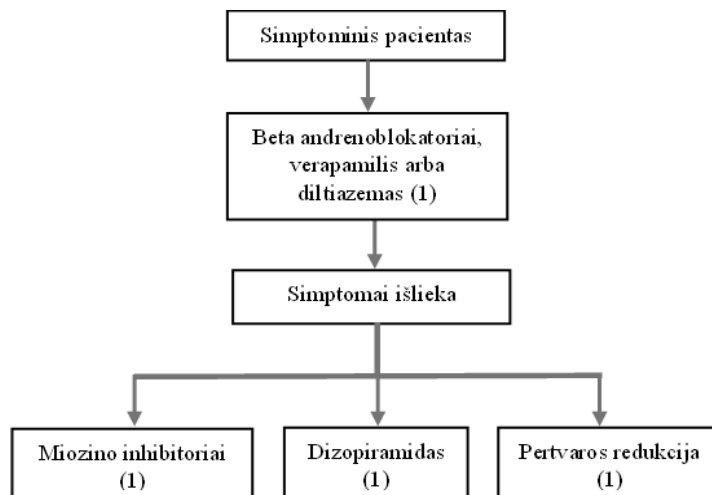
TTE, transtorakalinė echokardiografija; FKE, fizinio krūvio echokardiografija; KSITO, kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija; MV, mitralinis vožtuvas; SPR, skilvelių pertvaros redukcija; ŠMRT, širdies magnetinio rezonanso tomografija. Aimo et al. [32].

AŠA gairėse, priešingai nei EKD, rekomenduojama atlikti ŠMRT siekiant patikslinti KSITO mechanizmą [1,2,32]. ŠMRT yra tikslesnis metodas matuojant KS sienelės storį, įskaitant sritis, kurios echokardiografijos metu nėra aiškiai vizualizuojamos [14]. Taikant šį vaizdinį tyrimą galima įvertinti pokyčius, susijusius su didesne SŠM rizika, pavyzdžiui nustatyti KS viršūnės aneurizmą ar vėlyvą gadolinio signalo sustiprėjimą, kuris rodo fibrozinį širdies raumens pokyčius, todėl AŠA gairėse rekomenduojama atlikti ŠMRT su kontrastu pacientams, kuriems nenustatyta didelė SŠM rizika arba kai po klinikinio įvertinimo lieka neaiškumų dėl implantuojamo kardioverterio defibriliatoriaus (IKD) poreikio [2,14]. Tuo tarpu EKD rekomenduoja atlikti ŠMRT su kontrastu jau pradiniam sergančiųjų kardiomiopatija (KMP) ištyrimui. Rekomendacijose nurodoma, kad ŠMRT su kontrastu turėtų būti svarstoma pacientų stebėjimui, siekiant sekti ligos progresavimą bei įvertinti SŠM riziką ir galimą jos valdymą, taip pat periodiniam stebėjimui ir atsako į gydymą vertinimui pacientams, sergantiems amiloidoze, Anderson-Fabri liga, sarkoidoze, uždegimine KMP ar hemochromatoze su širdies pažeidimu. Šis tyrimas atliekamas siekiant identifikuoti teigiamo genotipo/neigiamo fenotipo šeimos narius ir anksti diagnozuoti ligą šeimose, kuriose yra KMP atvejų ir yra nustatytas ligą sukeliantis geno variantas. Be to, šeiminės KMP atveju, kai nėra genetinės diagnozės, ŠMRT su kontrastu gali būti svarstomas šeimos nariams be fenotipo siekiant anksti diagnozuoti ligą, bei obstrukcine HKMP sergantiems pacientams prieš SPR, siekiant nustatyti miokardo fibrozę [1]. AŠA rekomendacijose, priešingai nei EKD, ŠMRT pradiniam įvertinimui rekomenduojamas ne visiems asmenims su įtariama KMP, o tik tiems, kuriems reikalingas diagnozės patikslinimas po atliktos echokardiografijos. AŠA rekomendacijose ŠMRT taip pat rekomenduojamas esant įtarimui, kad KS hipertrofija yra nulemta infiltracinių, kaupimo ligų ar siekiant diferencijuoti HKMP su atleto širdimi. Remiantis Amerikos rekomendacijomis ŠMRT su kontrastu gali būti svarstoma pacientų stebėjimui ir SŠM rizikos vertinimui kas 3-5 metus [2].

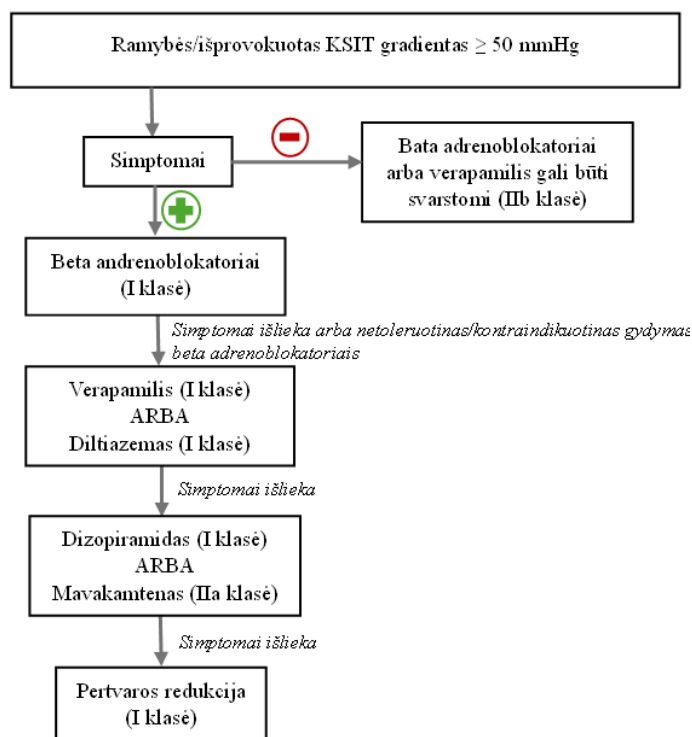
2.4 Medikamentinio gydymo algoritmas

Naujausi KSITO gydymo algoritmai yra pateikti ir 2024 metų Amerikos Širdies Asociacijos (3 pav.) ir 2023 metų Europos Kardiologų Draugijos (4 pav.) gairėse. Tradicinis medikamentinis gydymas dažnai būna efektyvus mažinant tokius ligos simptomus kaip krūtinės skausmas, dusulys ar krūvio sukeltos sinkopės. Naujausiose Europos ir Amerikos kardiomiopatijų valdymo gairėse į HKMP su KSITO gydymo algoritmus įtrauktas pirmas naujos vaistų klasės – selektyvių miozino inhibitorių - atstovas mavakamtenas, kurio veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų obstrukcijos gydymui skiriamų

medikamentų [2,6]. Tiesa, AŠA gairėse minimas ne mavakamtenas, o visa miozino inhibitorių klasė, kuriai taip pat priklauso ir naujausias grupės atstovas afikamtenas [32].



3 pav. 2023 m. Europos Kardiologų Draugijos kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos gydymo algoritmas. KSIT, kairiojo skilvelio išstūmio traktas. Europos Kardiologų Draugija, 2023 m. gairės [1].



4 pav. 2024 m. Amerikos Širdies Asociacijos gairėse nurodomas kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcijos gydymo algoritmas. Amerikos Širdies Asociacija/Amerikos Kardiologų Kolegija, 2024 m. gairės [2].

Abiejose gairėse rekomenduojama pirmos eilės gydymui skirti BAB arba KKB, jei gydymas BAB netoleruotinas arba kontraindikuotinas. Jei nepasiekiamas gydymo efektas, EKD rekomenduoja pridėti dizopiramidą (I klasės rekomendacija) arba mavakamteną (IIa klasės rekomendacija), tuo tarpu AŠA gairėse miozino inhibitorių skyrimas jau yra I klasės rekomendacija. Pagrindinis skirtumas tarp šių dviejų KSITO valdymo algoritmų yra SPR eiliškumas. EKD gairėse rekomenduojama pereiti prie šios gydymo taktikos kai išnaudojamos visos medikamentinio gydymo galimybės, o AŠA gairėse SPR yra lygiavertis pasirinkimo variantas greta dizopiramido ir miozino inhibitorių (I klasės rekomendacija) [1,2]. Selektyvus širdies miozino inhibitorius mavakamtenas obstrukcinės HKMP gydymui Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo patvirtintas metais anksčiau nei Europoje, o ilgesnė vaisto naudojimo klinikinėje praktikoje patirtis ir daugiau sukauptų duomenų lėmė aukštesnę miozino inhibitorių rekomendacijos klasę AŠA gairėse, lyginant su EKD rekomendacijomis [33,34]. AŠA obstrukcinės HKMP valdymo rekomendacijose akcentuojama, kad SPR turi būti atliekama specializuotuose bei didelę patirtį turinčiuose HKMP centruose. Tai lemia geresnius intervencijos rezultatus ir SPR eiliškumo skirtumus tarp AŠA ir EKD rekomendacijų [33].

2.5 Beta adrenoblokatoriai

Viena iš pagrindinių vaistų grupių, skirtų gydyti HKMP su KSITO yra beta adrenoblokatoriai be vazodilatacinio poveikio. Vazodilatacinėmis savybėmis pasižymintys BAB, tokie kaip nebivololis ar karvedilolis, pacientams yra kontraindikuotini, kadangi šie medikamentai gali sumažinti pokrūvį ir išprovokuoti dar didesnę KSITO [18,20]. BAB naudą lemia jų gebėjimas slopinti katecholaminų sukeltą širdies susitraukimų dažnio, skilvelių inotropijos ir atrioventrikulinio (AV) laidumo padidėjimą, o tai lemia pagerėjusią širdies raumens relaksaciją, prailgėjusią diastolinį prisipildymo laiką, sumažintą KS galinį diastolinį spaudimą ir pagerėjusią miokardo perfuziją [11]. Tai yra pirmo pasirinkimo medikamentai šios ligos simptomų valdyme tuo atveju, jei nenustatomos kontraindikacijos jų vartojimui [1,2]. Pagrindinės BAB kontraindikacijos yra sunkios bronchų spazmą sukeliančios ligos, sinusinio ar AV mazgo ligos, kai nėra implantuotas širdies stimulatorius, arba šių medikamentų netoleravimas. BAB sukeliamas šalutinis poveikis apima nuovargį, bradikardiją, konstipaciją, impotenciją, depresiją bei alopeciją [29].

Pirmą kartą gydymo BAB efektas HKMP sergantiems pacientams buvo aprašytas dar 1967 metais. Placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 7 pacientai (5 sergantys obstrukcine HKMP, 2 neobstrukcine HKMP) buvo tirtas propranololio efektas, kas kelias dienas keičiant vaistą į

placebą ir atvirkščiai. Pastebėta, kad 4 tyrimo dalyviams reikšmingai pagerėjo fizinio krūvio tolerancija ir sumažėjo krūtinės anginos pasireiškimas tomis dienomis, kai buvo skiriamas propranololis [35].

BAB efektyviausi mažinant krūvio sukeltą KSIT gradiento padidėjimą, tačiau menkai sumažina KSIT gradientą ramybės metu [7,36,37]. Visgi, 2021 metais aprašytas randomizuotas, kryžminis, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame vertintas metoprololio poveikis KSIT gradientui, simptomams ir fiziniam pajėgumui. Po 2 savaitių metoprololio vartojimo periodo tiriamiesiems nustatytas kliniškai reikšmingas KSIT gradiento sumažėjimas ramybės ir fizinio krūvio metu, simptomų išreikštumo sumažėjimas ir gyvenimo kokybės pagerėjimas lyginant su placebo grupe, tačiau maksimalus fizinis pajėgumas, maksimalus deguonies sunaudojimas (pVO₂) ir N-terminalinio pro-B natriuretinio peptido (NT-proBNP) lygis tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė [38]. Literatūroje taip pat aprašomi kiti nedidelės imties retrospektyviniai tyrimai, kuriuose teigiama, kad propranololis gali panaikinti arba sumažinti tiek ramybės, tiek provokuotą KSIT gradientą [19].

Nėra atlikta pakankamai tyrimų, kuriuose būtų lyginamas skirtingų BAB efektyvumas gydant HKMP su KSITO. Vieno tyrimo metu nustatyta, kad sotalolis gali būti naudingas pacientams, kuriems pasireiškia supraventrikulinės bei skilvelinės aritmijos, kadangi šio vaisto vartojimas slopino minėtų ritmo sutrikimų pasireiškimą ir pagerino fizinio krūvio toleranciją [19]. Taip pat pastebėta, kad plačiai naudojamas bisoprololis gali būti pranašesnis prieš kitus BAB, nes dėl farmakokinetinių savybių vaistas saugus vartoti esant inkstų ar kepenų pažeidimui, yra gerai toleruojamas ir efektyvus mažinant obstrukciją bei jos sukeliamus simptomus reikšmingai daliai vaistą vartojusių pacientų [39]. Atliktame tyrime, kuriame buvo vertintas bisoprololio poveikis KSIT gradientui ir simptomų išreikštumui asmenims, sergantiems simptomine obstrukcine HKMP, nustatyta, kad iš 92 tiriamųjų, vartojusių bisoprololį, 17% stebėtas ir KSIT gradiento sumažėjimas žemiau 30 mmHg, ir ≥ 1 Niujorko Širdies Asociacijos (NYHA) funkcinės klasės pagerėjimas, 36% bisoprololį vartojusių asmenų KSIT gradientas išmatuotas mažesnis nei 30 mmHg, 62% mažesnis nei 50 mmHg, o 33% tiriamųjų stebėtas NYHA funkcinės klasės pagerėjimas. Visgi, 38% bisoprololį vartojusių tiriamųjų KSIT gradientas išliko didesnis nei 50 mmHg [39].

2.6 Kalcio kanalų blokatoriai

KKB skiriami jei yra nustatomos kontraindikacijos BAB skyrimui [1,2]. Dėl šios priežasties HKMP su KSIT obstrukcija medikamentinio gydymo algoritmuose KKB yra siūlomi kaip alternatyva

BAB. BAB ir KKB kombinacija obstrukcinės HKMP gydyme yra nerekomenduojama, kadangi didėja AV blokados išsivystymo rizika [36]. Be to, nėra įrodymų, kad KKB vartojimas kartu su BAB yra efektyvesnis mažinant KSITO ir ligos simptomų išreikštumą, tačiau literatūroje minima, kad šių medikamentų kombinacija gali būti naudinga pacientams, kuriems kartu yra indikuotinas arterinės hipertenzijos gydymas [2].

KKB yra skirstomi į dihidropiridininius (pvz., amlodipinas, nifedipinas, nikardipinas) ir nedihidropiridininius (pvz., verapamilis, diltiazemas) [18]. HKMP su KSITO gydyme naudojami nedihidropiridininiai KKB, o dihidropiridininiai KKB yra nerekomenduojami dėl išreikšto poveikio kraujagyslių tonusui [18]. Pagal rekomendacijas pradinė verapamilio dozė yra 40 mg 3 kartus per dieną, kurią gydymo eigoje galima didinti iki maksimalios 480 mg paros dozės, o diltiazemo pradinė dozė 60 mg 3 kartus per dieną, kuri gali būti didinama iki 360 mg paros dozės [19]. Pirmo pasirinkimo KKB yra verapamilis, o diltiazemo skyrimas turi būti svarstomas pacientams, kuriems BAB ir verapamilis yra kontraindikuotini arba netoleruojami [19].

Verapamilio ir diltiazemo efektas pagrįstas kalcio jonų patekimo į kardiomiocitus per L tipo kanalus slopinimu depoliarizacijos metu ir laidumo per AV mazgą mažinimu. Dėl kalcio jonų koncentracijos sumažėjimo kardiomiocituose kyla neigiamas poveikis širdies inotropijai, gerėja raumens relaksacija, KS diastolinė funkcija ir mažėja spaudimas KS. Be to, kaip ir BAB, KKB mažina širdies susitraukimų dažnį ir prailgina diastolinį prisipildymo laiką. Šis KKB poveikis lemia sumažėjusią KSITO ir su ja susijusių simptomų išreikštumą [18,31]. KKB taip pat mažina kalcio jonų patekimą į vainikinių arterijų (VA) lygiuosius raumenis, sukelia šių raumenų atsipalaidavimą, VA dilataciją ir tokiu būdu padidina deguonies tiekimą miokardui [40].

Literatūroje aprašoma nedaug tyrimų, vertinančių KKB efektyvumą ir naudą HKMP su KSITO sergantiems pacientams. Mažos apimties kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 19 tiriamųjų, buvo lyginamas verapamilio, propranololio ir placebo poveikis fizinio krūvio tolerancijai. Vartojant placebo vidutinė fizinio krūvio trukmė buvo $6,1 \pm 0,8$ min., verapamilio skyrimo metu fizinio krūvio trukmė padidėjo vidutiniškai 26 % ($1,6 \pm 0,5$ min.) ir 21 % ($1,3 \pm 0,5$ min.) propranololio vartojimo metu. 9 pacientai nurodė, kad geriausiai jautėsi vartodami verapamilį, 7 – placebo ir tik 3 pacientai – propranololį. 13 šio tyrimo dalyvių buvo vertintas intraveninio verapamilio poveikis KSIT gradientui. 10 tiriamųjų nustatytas ramybės arba provokuoto KSIT gradiento sumažėjimas bent 30 mmHg, tačiau hemodinaminis atsakas ne visais atvejais koreliavo su simptomų išreikštumo ir fizinės būklės pagerėjimu: dviems

hemodinaminio atsako nepatyrusiems pacientams padidėjo fizinis pajėgumas, o pacientas, kurio gradientas sumažėjo net 96 mmHg nepatyrė simptominio ar fizinio krūvio tolerancijos pagerėjimo [41]. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 62 obstrukcine HKMP sergantys pacientai nustatyta, kad intraveniškai skiriamas verapamilis statistiškai reikšmingai sumažino ramybės KSIT gradiento vidurkį (nuo 63 ± 34 mm Hg iki 29 ± 34 mm Hg), pagerino diastolinę funkciją ir taip pat padidino fizinio krūvio toleranciją [18].

Dažniausias nepageidaujamas nedihidropiridininį KKB poveikis apima bradikardiją, hipotenziją, konstipaciją [29]. Nustačius padidėjusį plaučių arterijos sistolinį spaudimą, būtinas atidus monitoravimas skiriant šią vaistų grupę, kadangi atsiranda KSITO pasunkėjimo ir plaučių edemos išsivystymo rizika [6,7,29]. Nors nedihidropiridininiai KKB, lyginant su dihidropiridininiais, retai sukelia sisteminę vazodilataciją, tačiau, esant aukštam KSIT gradientui, dėl vazodilatacijos bei pokrūvio sumažėjimo, KSITO gali dar labiau padidėti. Be to, KSITO ir vaisto sukulto širdies inotropijos sumažėjimo kombinacija lemia padidėjusį spaudimą KS, ko pasekoje susidaro sąlygos vystytis ir plaučių edemai [42].

KKB, kaip ir BAB, skyrimą pacientams su obstrukcine HKMP riboja šių medikamentų sukeltas neigiamas inotropinis ir chronotropinis poveikis. Nustačius sinusinio mazgo disfunkciją arba išreikštus AV laidumo sutrikimus, kai nėra implantuoto širdies elektrostimuliatoriaus, arba pasireiškus dekompesuotam staziniam širdies nepakankamumui su sumažinta kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KSIF), šių vaistų grupių skyrimas kontraindikuotinas [29,43].

2.7 Dizopiramidas

Dizopiramidas – antros eilės HKMP su KSITO gydymui naudojamas medikamentas. Europos Kardiologų Draugijos gairėse rekomenduojama skirti šį vaistą didžiausiomis toleruojamomis dozėmis (400 - 600 mg per dieną) tuo atveju, jei gydymas BAB ar KKB yra nepakankamai efektyvus mažinant simptomus ir KSIT gradientą [19]. Dizopiramidas gali padidinti AV mazgo laidumą ir prieširdžių virpėjimo su greitu skilvelių atsaku riziką, todėl vaistas turi būti vartojamas kombinacijoje su BAB arba KKB [43].

Dizopiramidas yra Ia klasės antiaritminis vaistas, tačiau jo skyrimas HKMP su KSITO sergantiems asmenims pagrįstas ne jo antiaritminėmis savybėmis, o stipriu neigiamu inotropiniu poveikiu [36]. Šis medikamentas blokuoja kardiomiocitų natrio kanalus, tokiu būdu sumažindamas natrio – kalcio jonų siurblio aktyvumą ir kalcio jonų kiekį kardiomiocituose [18]. Dėl šios priežasties mažėja širdies raumens

hiperkontraktiliškumas, būdingas HKMP fenotipui, o tai lemia sumažėjusį MV priekinės burės ir skilvelių pertvaros kontaktą, taigi, ir sumažėjusią KSIT obstrukciją [44].

Dizopiramido gebėjimas mažinti KSIT gradientą ir simptomų išreikštumą pirmą kartą aprašytas dar 1982 metais, o 1988 metais pastebėtas didesnis dizopiramido efektyvumas mažinant KSIT gradientą nei propranololio ar verapamilio [36,45]. Dizopiramidas efektyviausias mažinant ramybės KSITO, tačiau kai kuriuose literatūros šaltiniuose teigiama, kad vaistas sėkmingai mažina tiek ramybės, tiek krūvio išprovokuotą KSIT gradientą [7,36]. Tyrimo metu, kuriame tirtas dizopiramido poveikis obstrukcine HKMP sergančių pacientų fiziniam pajėgumui, nustatyta, kad 62% dizopiramidu gydytų tiriamųjų pasiektas NYHA funkcinės klasės pagerėjimas bent viena funkcinė klase, lyginant su 26% tiriamųjų, kurie buvo gydomi tik BAB arba KKB [13]. Be to, dizopiramido grupėje stebėtas reikšmingas ramybės ir provokuoto KSIT gradiento bei NT-proBNP sumažėjimas lyginant su kontroline grupe [13].

Kaip ir pirmos eilės gydymui skiriamų vaistų, sinusinio mazgo disfunkcija ar išreikšti AV laidumo sutrikimai be implantuoto širdies elektrostimuliatoriaus yra kontraindikacija vaisto vartojimui, o dėl vazokonstriktinių dizopiramido savybių nerekomenduojama skirti šio medikamento esant sunkiai kontroliuojamai arterinei hipertenzijai [29]. Dizopiramido vartojimas nerekomenduojamas ir asmenims, sergantiems glaukoma, prostatos hiperplazija bei pacientams, kurie jau vartoja QT intervalą ilginančius medikamentus, pavyzdžiui amiodaroną ar sotalolį [19]. Skiriant dizopiramidą reikalingas atidus koreguoto QT intervalo (QTc) stebėjimas dozės titravimo metu ir dozės mažinimas, jeigu intervalas tampa didesnis nei 500 ms [1]. Šis vaistas taip pat gali sukelti nepageidaujamus anticholinerginius reiškinius, tokius kaip konstipacija, šlapimo susilaikymas ar burnos džiūvimas [46]. Tyrime, kuriame tirtas dizopiramido poveikis širdies kontraktilinei funkcijai 39 obstrukcine HKMP sergantiems asmenims, po 96 dienų vaisto vartojimo stebėtas KSIF sumažėjimas vidutiniškai $5,8 \pm 3,1\%$ nuo pradinio lygio. Taigi, neigiamas dizopiramido inotropinis poveikis kelia poreikį stebėti šį vaistą vartojančių pacientų KSIF [47].

Visgi, tinkamai dozuojamas dizopiramidas yra efektyvus jau nuo pirmosios dozės. Tai yra naudinga situacijose, kai reikalingas greitas KSIT gradiento sumažinimas, pavyzdžiui ištikus hipotenzijai ar dėl padidėjusios KSIT obstrukcijos paūmėjus ŠN [48]. Tiriant dizopiramido efektą asmenims, kuriems gydymas BAB ir KKB buvo neveiksmingas, pastebėta, kad ilgalaikis dizopiramido vartojimas neturi hepatotoksinio, nefrotoksinio, hematotoksinio ar neurotoksinio poveikio, o proaritminis poveikis pasireiškė itin retai [49]. Taip pat dėl savo antiaritminio poveikio vaistas gali būti naudingas pacientams,

kuriems kartu su KSITO pasireiškia ir prieširdžių virpėjimas [45]. Didžiausios imties dizopiramido saugumo ir efektyvumo tyrime nustatyta, kad skiriant BAB ir dizopiramido derinį $3,1 \pm 2,6$ metų, 2/3 obstrukcine HKMP sergančiųjų tyrimo dalyvių neprireikė chirurginės intervencijos, KSIT gradientas ramybės metu sumažėjo beveik 50% (nuo 75 ± 33 iki 40 ± 32 mmHg), o vidutinė NYHA funkcinė klasė statistiškai reikšmingai sumažėjo nuo $2,3 \pm 0,7$ iki $1,7 \pm 0,6$ [37]. Nebuvo stebimi nei proaritminis dizopiramido poveikis, nei QT intervalo prailgėjimas, tačiau bendras pacientų mirštamumas, SŠM dažnis išliko panašus tarp dizopiramidą vartojančių ir nevartojančių tiriamųjų grupių [37]. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 62 tiriamieji iš dviejų tretinio lygio centrų, nustatyta, kad per vidutinį 4,4 metų stebėjimo laikotarpį 70% tiriamųjų, vartojusių dizopiramidą kartu su BAB ar KKB, neprireikė SPR, sumažėjo KSIT gradientas, pagerėjo diastolinė funkcija, ko pasekoje sumažėjo ir simptomų išreikštumas. Šio tyrimo metu dizopiramido skyrimas dėl nepageidaujamų reiškinių nebuvo nutrauktas nei vienam tiriamajam, o vaisto dozę sumažinti teko tik 6 asmenims dėl anticholinerginių simptomų (2 tiriamiesiems) arba QTc prailgėjimo (4 tiriamiesiems) [48].

Literatūroje minimas ir kitas Ia antiaritminių vaistų klasės medikamentas - cibenzolinas, gebantis gerinti kairiojo skilvelio diastolinę funkciją ir turintis mažesnę anticholinerginį poveikį nei dizopiramidas [50]. Prospektyvinio tyrimo metu, kuriame buvo lygintas trijų Ia grupės antiaritminių vaistų, dizopiramido, cibenzolino ir pilsikainido, efektyvumas mažinant KSITO, nustatyta, kad dizopiramidas gradientą vidutiniškai sumažino $55,3\% \pm 26,6\%$, cibenzolinas $55,3\% \pm 20,6\%$, o pilsikainidas $54,7\% \pm 15,4\%$ nuo pradinio lygio [51]. To paties tyrimo metu buvo sudaryta ir kita tiriamųjų grupė, kurioje lygintas dizopiramido, verapamilio ir propranololio poveikis KSIT gradientui. Verapamilį vartojusių tiriamųjų KSIT gradientas nuo pradinio lygmens vidutiniškai sumažėjo $7,7 \pm 9,9\%$, propranololį - $19,0 \pm 20,2\%$, o dizopiramidą - $58,6 \pm 15,0\%$ [51]. Nors dizopiramidas yra efektyvus medikamentas gydant HKMP su KSITO, literatūroje aprašomi atvejai, kai dizopiramido efektyvumas su laiku mažėjo [43].

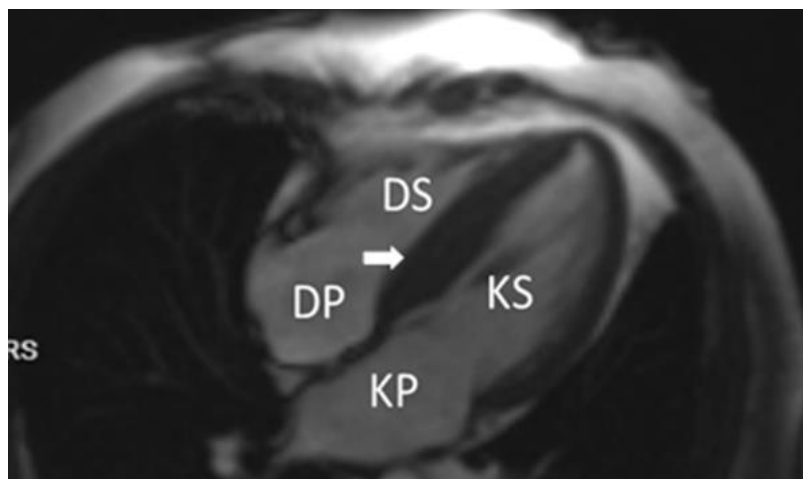
2.7.1 Dizopiramido efektyvumą iliustruojantis klinikinis atvejis

32 metų vyras kreipėsi į gydymo įstaigą dėl mažėjančios fizinio krūvio tolerancijos, dusulio lipant į pirmą aukštą, širdies plakimų bei sunkumo krūtinėje. Anamnezėje – vaikstant karštame ore įvyko presinkopė, kuomet temo akyse, juto dažną širdies plakimą, išpylė šaltas prakaitas. SŠM atvejų šeimoje nėra. Objektivaus ištyrimo metu išklaustas sistolinis ūžesys visuose klausymo taškuose, ryškiausiai ties kairiuoju krūtinkaulio kraštu. Vyras konsultuotas endokrinologo, tačiau, nenustačius endokrinologinės patologijos buvo nukreiptas kardiologo konsultacijai.

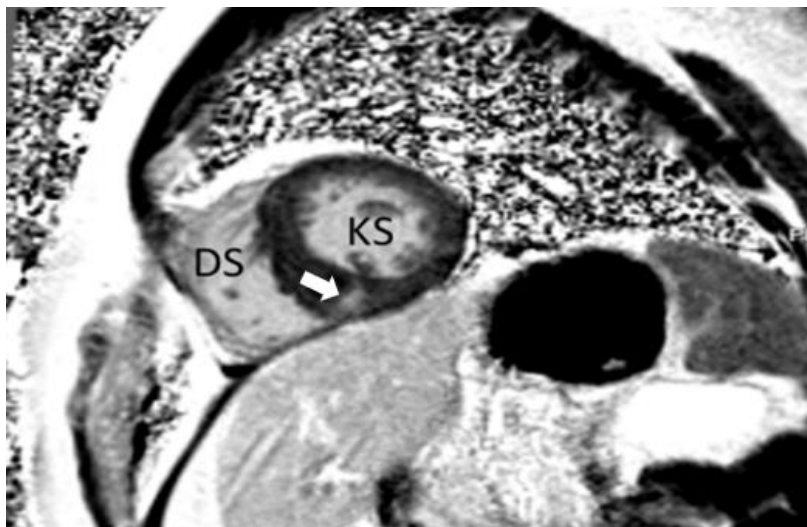
2018 metų rugpjūčio mėnesį, atlikus širdies ultragarsinį tyrimą, nustatyta asimetrinė KS miokardo hipertrofija, priekinės burės atsilenkimas sistolės metu, didelio laipsnio obstrukcija KSIT (ramybėje gradientas 85,7 mmHg), sutrikusi KS diastolinė funkcija ir pirmo laipsnio MV nesandarumas (5 pav.). KS sistolinė funkcija nesutrikusi (KSIF > 55%). 2019 metų sausio mėnesį atliktas ŠMRT su intraveniniu kontrastavimu. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta asimetrinė KS hipertrofija, ryškiausia bazaliai ir midventrikuliariai priekinėje pertvarinėje (16 mm) ir apatinėje pertvarinėje (20 mm) sienelėse, (6 pav.). Vėlyvojo kontrastavimo metu stebėti kontrastinės medžiagos kaupimosi židiniai DS-KS apatinėje jungtyje (7 pav.).



5 pav. Širdies ultragarsiniame tyrime stebimas priekinės burės atsilenkimas link tarpšilvelinės pertvaros sistolės metu (balta rodyklė). KS, kairysis skilvelis.



6 pav. Širdies magnetinio rezonanso tomografijoje stebima išreikšta 20 mm hipertrofija pertvaroje (balta rodyklė). DP, dešinysis prieširdis; DS, dešinysis skilvelis; KP, kairysis prieširdis; KS, kairysis skilvelis.



7 pav. Vėlyvas kontrastinės medžiagos kaupimas dešiniojo – kairiojo skilvelių apatinėje jungtyje, miokardo fibrozė (balta rodyklė). DS, dešinysis skilvelis; KS, kairysis skilvelis.

Pacientui diagnozuota HKMP su didelio laipsnio KSITO, ir skirtas gydymas metoprololiu 50 mg 1 kartą per dieną. 2019 metų vasario mėnesį spiroergometrijos metu ritmo sutrikimų ir koronarinio nepakankamumo požymiai neišryškėjo, tačiau po krūvio stebėtas arterinio kraujo spaudimo (AKS) kritimas iki 70/40 mmHg, įvyko presinkopė. BAB gydymo fone pacientas nurodė neženklių simptomų intensyvumo sumažėjimą. Atlikus 48 valandų EKG Holterio monitoravimą, gyvybei grėsmingų ritmo - laidumo sutrikimų neregistruota, įvertinta SŠM rizika penkerių metų laikotarpiui < 4 proc., todėl tuo metu IKD nebuvo implantuotas. EKD rekomenduoja vertinti 5 metų SŠM riziką taikant validizuotus kiekybinius personalizuotus vertinimo modelius [1]. Suaugusiems asmenims taikoma SŠM rizikos skaičiuoklė, kurioje rizika apskaičiuojama remiantis paciento amžiumi, maksimaliu KS sienelės storium, KP dydžiu, KSIT gradientu bei šeiminės SŠM, neaiškios kilmės sinkopės anamneze, savaime nutrūkstancios skilvelinės tachikardijos registravimu atliekant Holterio monitoravimą [52]. Remiantis EKD rekomendacijomis, jei nustatoma rizika yra didelė, tai yra $\geq 6\%$ per penkerius metus, IKD implantavimas yra IIa klasės rekomendacija, jei rizika yra vidutinė (4-6%) arba maža (< 4%) – IIb klasės rekomendacija. Tuomet dėl IKD implantavimo indikacijų apsisprendžiama atsižvelgus į tokius papildomus SŠM rizikos faktorius kaip miokardo fibrozės išplitimas ≥ 15 proc. KS ploto ir sumažėjusi KSIF < 50 proc. [1].

2020 metais balandžio mėnesį vyrui atliktas naujos kartos sekoskaitos tyrimas ir nustatytas su HKMP siejamas patogeninis MYBPC3 geno variantas. Nepaisant skiriamo gydymo BAB, 2020 metų

rugsėį pacientas nurodė vis prastėjančią fizinio krūvio toleranciją, kuri trukdė kasdienei veiklai – oro trūkumą, dusulį, širdies plakimus ir sunkumą krūtinėje įprastinio krūvio metu. Atlikus širdies ultragarsinį tyrimą stebėtas išliekantis SAM ir KSIT obstrukcija (ramybės gradientas 69,5 mmHg), spiroergometrijos metu vangiai kilo AKS (nuo 127/64 mmHg iki 140/62 mmHg). 24 valandų EKG Holterio monitoravimo metu registruotos 1130 skilvelinės ekstrasistolės, skilvelinės tachikardijos epizodai (iš 7-8 QRS kompleksų, ritmo dažnis 130-140 kartai per min.). Pakartotinai įvertinta SŠM rizika - 7,95% (didelė), todėl, pacientui sutinkant, nuspręsta implantuoti dvikamerinį IKD. Metoprololio dozė padidinta nuo 50 mg iki 100 mg per dieną. Tačiau išliekant dideliu KSIT gradientui, progresuojant ŠN simptomams, didėjant ŠN žymenims - B tipo natriuretinui peptidui (BNP) nuo 87 ng/l 2019 m. birželio mėnesį iki 187,6 ng/l 2020 m. rugsėjo mėnesį (2 lentelė), vyrui rekomenduota tarpkilvelinės pertvaros redukcinė terapija. Pacientas pasirinko alkoholinę pertvaros abliaciją (APA). Visgi, koronarografijos metu įvertinus stambiųjų epikardinių VA ir septalinių šakų anatomiją, nustatyta, kad šis gydymo būdas negalimas dėl netinkamos VA anatomijos.

2 lentelė. Troponino I ir B tipo natriuretinio peptido kitimas gydymo eigoje.

Data	Troponinas I (ng/l)	BNP (ng/l)
2019-06-18	252	87,0
2020-09-28	-	187,6
2022-04-12	457	237,6
2022-09-26	547	170,9
2024-06-17	556	247,8

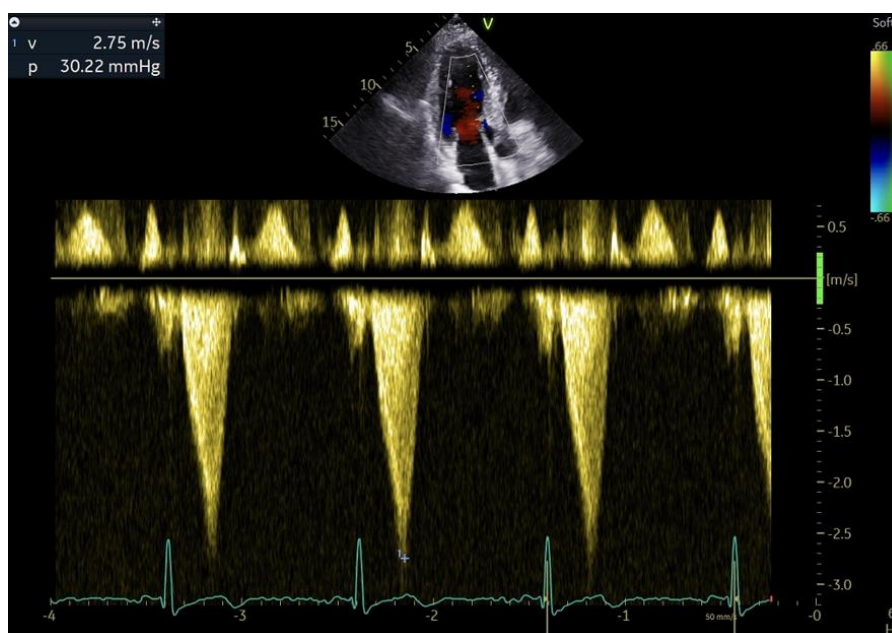
BNP, B tipo natriuretinis peptidas.

Praėjus vieneriems metams po IKD implantavimo, vizito pas kardiologą metu pacientas IKD iškrovų ir sinkopių nenurodė, tačiau skiriant BAB maksimalioms toleruotinomis dozėmis išliko sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, trukdanti įprastinei veiklai. Nesant kontraindikacijų ir nestebint pilno BAB efekto, 2022 m. kovo mėnesį prie metoprololio pridėtas dizopiramidą po 250 mg 2 kartus per dieną. Paskyrus šį medikamentą jau po kelių dienų paciento būklė ženkliai pagerėjo – sumažėjo dusulys, nebejautė diskomforto krūtinėje, be pastangų galėjo užlipti į bet kokią aukštą, nueiti be sustojimo kelis kilometrus. Sekančių vizitų metu pacientas nusiskundimų nebuvo, puikiai toleravo fizinį krūvį, pašalinių vaisto reiškinių neatžymėjo. Paskyrus gydymą vaistų deriniu, po kelių mėnesių atliktas širdies ultragarsinis tyrimas (8 pav.): KSIF > 55 proc., KSIT gradientas ramybės būsenoje < 30 mmHg (žemesnis nei

KSITO apibrėžimo riba), o atliekant Valsalvos mėginį išprovokuotas ne didesnis nei 40 mmHg KSIT gradientas (9 pav.). Todėl gydymas BAB ir dizopiramido deriniu sėkmingai tęsiamas iki šiol.



8 pav. Praktiškai išnykęs priekinės burės atsilenkimas link tarpšilvelinės pertvaros sistolės metu. Stebimas tik nežymus priekinės burės chordų atsilenkimas link kairiojo skilvelio išstūmio trakto (balta rodyklė).

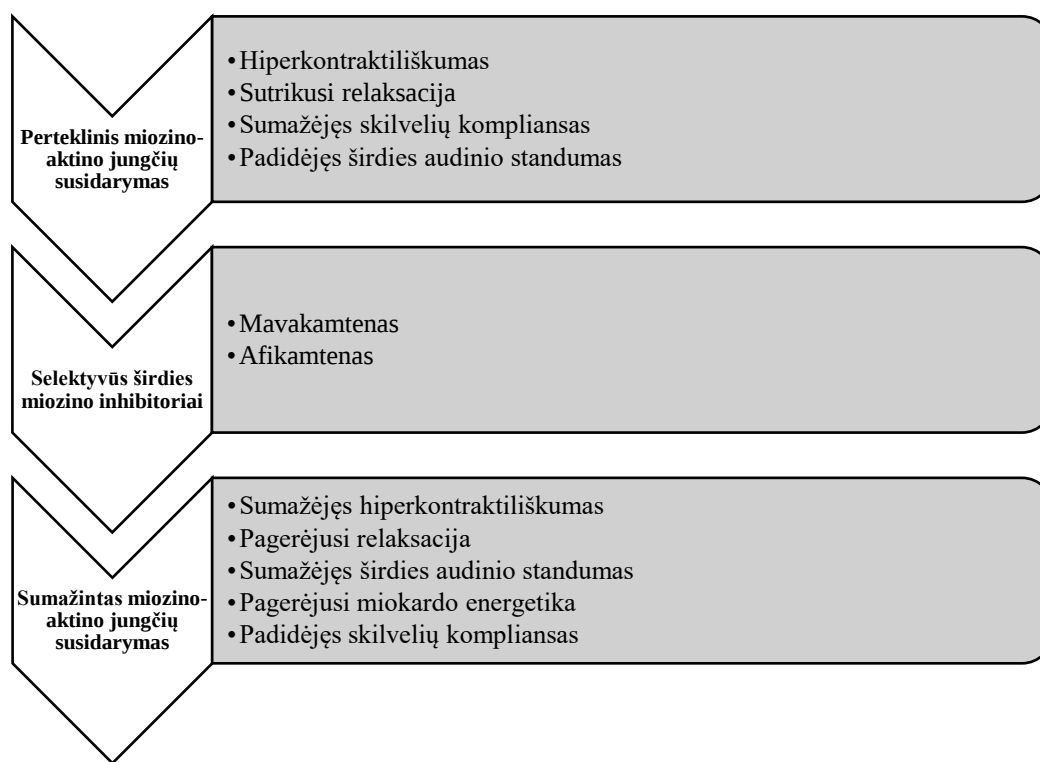


9 pav. Valsalvos mėginio provokacijos metu Dopleriu išmatuotas kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientas skiriant gydymą dizopiramidu (30,22 mmHg).

2.8 Selektyvūs širdies miozino inhibitoriai

Iki selektyvaus širdies miozino adenozintrifosfatazės inhibitoriaus mavakamteno atsiradimo klinikinėje praktikoje, išliekant išreikštiems ŠN simptomams ir didesniai nei 50 mmHg gradientui vartojant maksimalias toleruotinas vaistų dozes, buvo indikuotinas intervencinis KSIT obstrukcijos gydymas, tai yra skilvelių pertvaros redukcija (SPR) [1,2].

Viena iš svarbiausių KSIT obstrukcijos išsivystymo priežasčių yra širdies raumens hiperkontraktiliškumas, kurio patogenezėje didelį vaidmenį vaidina širdies sarkomerų disfunkcija dėl perteklinės miozino-aktino sąveikos ir padidėjusio jautrumo kalcio jonams [10]. Prieš selektyvių miozino inhibitorių atradimą nei vienas gydymo algoritmuose pateiktas medikamentas tiesiogiai neveikė šios patofiziologinės grandies molekuliniame lygmenyje ir nebuvo specifinis HKMP su KSITO gydyme [53]. Selektyvūs širdies miozino inhibitoriai slopina adenozintrifosfatazės aktyvumą širdies miozino sunkiojoje grandinėje, taip inhibuodami perteklinį aktino-miozino jungčių susidarymą, ko pasekoje mažėja miokardo hiperkontraktiliškumas ir obstrukcija KSIT (10 pav.) [2].



10 pav. Selektivių širdies miozino inhibitorių poveikis miokardui.

2.8.1 Mavakamtenas

Mavakamtenas pirmas ir kol kas vienintelis jau klinikinėje praktikoje taikomas naujos vaistų klasės atstovas. Vaistas pirmą kartą įvertintas nerandomizuotame antros fazės „PIONEER-HCM” tyrime, į kurį įtraukti 21 obstrukcine HKMP sergantys asmenys. Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes priklausomai nuo skiriamos vaisto dozės (10–20 mg per dieną A kohortoje ir 2 mg per dieną, didinant iki 5 mg per dieną, B kohortoje). Po 12 savaičių vertintas vaisto poveikis maksimaliam deguonies sunaudojimui, nustatomam spiroergometrijos metu (pVO₂) bei KSIT gradientui po fizinio krūvio. A kohortoje, gavusioje didesnę mavakamteno dozę, KSIT gradientas po fizinio krūvio vidutiniškai sumažėjo 89,5 mmHg nuo pradinio lygio, o pVO₂ vidutiniškai padidėjo 3,5 ml/kg/min, B kohortoje gradientas sumažėjo 25,0 mmHg, o pVO₂ padidėjo 1,7 ml/kg/min [54].

Trylika tiriamųjų, pabaigusių „PIONEER-HCM” tyrimą, buvo įtraukti į 5 metus trukusį prospektyvinį antros fazės „PIONEER-OLE” tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti ilgalaikį mavakamteno saugumą, toleravimą ir efektyvumą. „PIONEER-OLE” tyrimo metu buvo vertintos tokios išeitys kaip dalyvių skaičius, kuriems pasireiškė su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, kardiovaskulinė mirtis, SŠM, hospitalizacija dėl kardiovaskulinių priežasčių, miokardo infarktas, skilvelių aneurizmos, sinkopė, traukuliai, insultas, QT ir QTc intervalo pokyčiai ir ŠN dėl sistolinės disfunkcijos (KSIF < 50%). Vertintas ir mavakamteno poveikis krūvio, ramybės ir Valsalvos mėginiu provokuotam KSIT gradientui, NYHA funkciniai klasei, NT-proBNP lygio pokyčiams. Taip pat analizuoti paciento nurodytomis išeitimis paremto Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno (KCCQ-PRO) įverčiai ir tiriamųjų, kuriems atlikta SPR, skaičius [55]. Tyrimo metu vaisto dozės buvo titruojamos remiantis mavakamteno farmakokinetinėmis savybėmis bei echokardiografiniais rodikliais. Tarpiniai rezultatai atskleidė, kad mavakamtenas yra gerai toleruojamas, dauguma gydymo metu kilusių nepageidaujamų reiškinių (dažniausiai stebėtas nuovargis, sąnarių skausmas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija) buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, nebuvo stebimos mirtys ar hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių. Nepageidaujami su vaisto vartojimu siejami įvykiai nustatyti tik 6 tiriamiesiems ir apėmė nuovargį, galvos svaigimą, alanino aminotransferazės padidėjimą, prieširdžių virpėjimą, KSIF sumažėjimą < 50%, vaisto koncentracijos plazmoje padidėjimą, mieguistumą ir dusulį. Gydymas mavakamtenu buvo laikinai nutrauktas dviems tiriamiesiems – vienam dėl sumažėjusios KSIF < 50%, kitam dėl virš 1000 ng/l padidėjusios mavakamteno koncentracijos plazmoje. Sunkūs nepageidaujami įvykiai - subdurinė hematoma, ūminis cholecistitas, slankstelių lūžiai ir juosmeninė radikulopatija - nebuvo susiję su

gydymu mavakamtenu ir nelėmė vaisto dozės sumažinimo. 180-tą tyrimo savaitę 83,3% tiriamųjų stebėtas ŠN eigos pagerėjimas bent viena NYHA funkcinė klase, o NT-proBNP tiriamiesiems vidutiniškai sumažėjo nuo 594 (351–1168) ng/l iki 155 (76–317) ng/l. Be to, echokardiografijos metu buvo stebimas stabilus KSIT gradiento sumažėjimas ramybėje (vidutiniškai nuo 67 mmHg iki 17 mmHg), Valsalvos mėginio metu (vidutiniškai nuo 90mmHg iki 19mmHg) ir po fizinio krūvio (vidutiniškai nuo 128 mmHg iki 24 mmHg). Taip pat nustatytas maksimalaus KS sienelės storio sumažėjimas - vidutiniškai nuo 20,9 mm tyrimo pradžioje iki 18,0 mm 180-tą savaitę. [56].

Multicentriniame, randomizuotame, placebo kontroliuojamame veiksmingumo ir saugumo „EXPLORER-HCM“ tyrime mavakamtėną vartojusiems asmenims buvo stebėtas statistiškai reikšmingas KSIT gradiento, NT-proBNP, didelio jautrumo širdies troponino I koncentracijos sumažėjimas, pagerėjusi fizinio krūvio tolerancija, NYHA funkcinė klasė ir diastolinė širdies funkcija lyginant su placebo grupe [10]. 92% visų tyrimo dalyvių vartojo pirmos eilės HKMP su KSIT obstrukcija gydymui taikomus medikamentus, t.y. BAB arba KKB, tuo tarpu gydymas dizopiramidu nebuvo skiriamas. Po 30 savaičių gydymo mavakamtenu atlikus ŠMRT tyrimą buvo stebėtas statistiškai reikšmingas KS masės indekso ir kitų blogos prognozės rodiklių, t.y. maksimalaus KS sienelės storio bei KP tūrio indekso sumažėjimas lyginant su placebo grupe. Per 30 tyrimo savaičių nebuvo stebima miokardo fibrozės bei kontraktilinės funkcijos pokyčių, KS išstūmio frakcija išliko normos ribose [57]. „EXPLORER-HCM“ substudijoje, kurioje po 30 savaičių vaisto vartojimo buvo vertintas mavakamteno poveikis atliekant širdies ultragarsinį tyrimą, nustatyta, kad 80,9% tiriamųjų išnyko prieš gydymą stebėtas mitralinio vožtuvo priekinės burės atsilenkimas ir kontaktas su tarpškilveline pertvara lyginant su 34,0% placebo grupės tiriamųjų, o tyrimo pradžioje registruota MV regurgitacija išnyko 9% mavakamteno grupės tiriamųjų, lyginant su 0% asmenų placebo grupėje. Diastolinės funkcijos rodiklių, tokių kaip kairiojo prieširdžio tūrio indekso ir lateralinio ir septalinio e' bei lateralinio ir septalinio E/e' pagerėjimas echoskopiškai buvo nustatomas jau 18-tą tyrimo savaitę ir išliko iki tyrimo pabaigos [58]. „EXPLORER-HCM“ tyrimo metu taip pat buvo vertinta ir bendra pacientų savijauta bei gyvenimo kokybė taikant KCCQ-OSS, Europos gyvenimo kokybės 5 matmenų, 5 lygių (EQ-5D-5L) klausimynus ir Europos gyvenimo kokybės vizualinę analoginę skalę (EQ-VAS). Vaistą gaunančių pacientų grupėje buvo stebimas statistiškai reikšmingai geresnis klausimynų įvertis lyginant su placebo grupe [10]. KCCQ-OSS įvertis mavakamteno grupėje nuo pradinio lygmens vidutiniškai pagerėjo 14,9 balo lyginant su vidutiniu 5,4 balo pagerėjimu placebo grupėje, taip pat mavakamteno grupės tiriamųjų EQ-5D-5L ir

EQ-VAS įverčiai vidutiniškai pagerėjo atitinkamai 0,084 ir 8,5 lyginant su vidutiniu 0,009 ir 0,7 pagerėjimu placebo grupėje [10,59]. Pastebėta, kad nutraukus gydymą mavakamtenu KCCQ-OSS įvertis po 8 savaičių grįžo į pradinį lygmenį. „EXPLORER-HCM“ tyrimas truko 30 savaičių, per kurias didžiąjai daliai tiriamųjų buvo stebimas ne tik teigiamas gydymo efektas, bet ir geras vaisto toleravimas bei saugumas [10]. Tik 7 mavakamteno grupės tiriamiesiems pasireiškęs KSIF sumažėjimas $< 50\%$ buvo laikinas ir atsistatė į prieš tai buvusį lygį: 5 tiriamiesiems – tyrimo metu visiškai nutraukus vaisto skyrimą, 2 tiriamiesiems – po tyrimo pabaigos. Sunkūs nepageidaujami įvykiai nustatyti 8% tiriamųjų mavakamteno grupėje – dažniausiai prieširdžių virpėjimas, sinkopė ir streso kardiomiopatija, lyginant su 9% placebo grupės asmenų, kuriems taip pat pasireiškė prieširdžių virpėjimas, sinkopė, SŠM ar stazinis širdies nepakankamumas [60].

Siekiant išsiaiškinti vaisto veiksmingumą ir saugumą ilgalaikėje perspektyvoje, pradėtas ir tebevyksta „MAVA-LTE“ tyrimas, į kurį įtraukti buvę „EXPLORER-HCM“ tiriamieji. 48-tą tyrimo savaitę buvo stebimas statistiškai reikšmingas KSIT gradiento sumažėjimas: ramybės metu vidutiniškai $-35,6 \pm 32,6$ mmHg, o Valsalvos mėginio metu vidutiniškai $-45,3 \pm 35,9$ mmHg. NT-proBNP sumažėjo vidutiniškai -480 ng/l nuo pradinio lygio. 67,5% mavakamteną vartojusių tiriamųjų buvo stebėtas NYHA funkcinės klasės pagerėjimas bent viena funkcinė klase. Be to, 48-tą tyrimo savaitę sistolinis priekinės burės judesys buvo stebėtas tik 19,8% tiriamųjų lyginant su 77,7% tyrimo pradžioje. Ramybės ir Valsalvos mėginio provokuoto KSIT gradiento ir NT-proBNP sumažėjimas buvo stebimas jau ketvirtą tyrimo savaitę. Įvertinus tarpinius tyrimo rezultatus po 84 savaičių nuo mavakamteno vartojimo pradžios stebėtas stabiliai išliekantis šių rodiklių sumažėjimas, o net 85% tiriamųjų KSIT gradientas po Valsalvos mėginio išliko mažesnis nei 30 mmHg. 10 tiriamųjų (5%) gydymas mavakamtenu visam tyrimo periodui nutrauktas dėl sumažėjusios KSIF, pasunkėjusios ŠN eigos, nuovargio, raumenų silpnumo, sisteminės raudonosios vilkligės, prailgėjusio QTc. Tyrimo metu registruotos 3 mirtys, kurių priežastys buvo širdies sustojimas, ūminis miokardo infarktas ir infekcinis endokarditas, tačiau tyrėjai nustatė, kad nei vienas iš šių atvejų nebuvo susijęs su mavakamteno vartojimu. Per vidutinį 62 savaičių stebėjimo laikotarpį mavakamtenas buvo efektyvus kontroliuojant KSITO ir simptomų išreikštumą, o gauti duomenys apie vaisto saugumą ir toleravimą atitiko gautus „EXPLORER-HCM“ tyrimo metu [61].

Teigiamas mavakamteno efektas stebėtas ir „VALOR-HCM“ tyrimo metu [62]. Į šį klinikinį tyrimą buvo įtraukti asmenys, kuriems indikuotina SPR esant nepakankamai efektyviam medikamentiniam gydymui maksimaliomis toleruojamomis pirmos eilės (BAB arba KKB) vaistų dozėmis ar skiriant

BAB/KKB ir dizopiramido derinį. Nustatyta, kad po 16 gydymo savaičių tik 17,9% mavakamteną vartojusių asmenų vis dar atitiko kriterijus atlikti SPR, tuo tarpu SPR poreikis išliko 76,8% tiriamųjų placebo grupėje [62]. Tai rodo vaisto potencialą sumažinti intervencinio gydymo poreikį pacientams su išreikštais KSIT obstrukcijos simptomais.

Manoma, kad genetiniai faktoriai gali turėti įtakos gydymo mavakamtenu efektyvumui. Vienaime tyrime tiriamieji buvo suskirstyti į teigiamo genotipo (asmenys, kuriems nustatytas patogeninis ar galimai patogeninis sarkomerinio geno variantas) ir neigiamo genotipo grupes. Tiriamieji su nustatytomis sarkomerinius baltymus koduojančių genų mutacijomis buvo jaunesni, jiems nustatyta labiau išreikšta KS hipertrofija, tačiau KSIT gradientas ir KSIF tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Po 12 savaičių gydymo mavakamtenu teigiamo genotipo tiriamiesiems stebėti mažesni ramybės ir maksimalūs provokuoti KSIT gradientai lyginant su neigiamo genotipo tiriamaisiais. Taip pat, mažiau teigiamo genotipo tiriamųjų po gydymo mavakamtenu atitiko kriterijus SPR terapijai (13,3% teigiamo genotipo tiriamųjų ir 44,4% neigiamo genotipo tiriamųjų) [63].

2.8.2 Afikamtenas

Nors mavakamteno efektyvumas gydant simptominius pacientus su obstrukcine HKMP yra išties įspūdingas, vykdomi tolesni tyrimai ir naujų selektyvių širdies miozino inhibitorių paieška. Daug vilčių teikia kitas šios naujos vaistų klasės atstovas afikamtenas. Šis medikamentas pasižymi trumpesniu veikimo pusperiodžiu, dėl ko vaisto dozės gali būti koreguojamos dažniau atsižvelgiant į paciento būklę ir turi mažiau sąveikų su kitais kartu vartojamais vaistais, kadangi neturi inhibicinio ir indukcinio poveikio CYP baltymams (3 lentelė) [64].

3 lentelė. Mavakamteno ir afikamteno savybių palyginimas.

	Mavakamtenas	Afikamtenas
Veikimo pusperiodis	7-9 dienos	3-4 dienos
Pasiekta stabili koncentracija	6 savaitės	2 savaitės
Dozės ir atsako ryšys	Staigesnis atsako į vaistą pokytis pakitus koncentracijai organizme	Mažesnis atsako į vaistą pokytis pakitus koncentracijai organizme
Sąveika su vaistais	Indukuoja CYP3A4 ir CYP2B6	Nenustatytas reikšmingas indukcinis/inhibicinis poveikis CYP baltymams

3 lentelė. Mavakamteno ir afikamteno savybių palyginimas (tęsinys).

Metabolizmas	CYP2C19 ir CYP3A4	CYP2D6
Dabartinis įrodymų lygis	Trečios fazės klinikiniai tyrimai	Trečios fazės klinikiniai tyrimai

Liang et al. [43].

Randomizuotame, antros fazės, placebo kontroliuojamame, dvigubai aklame „REDWOOD-HCM“ tyrime ramybės KSIT gradiento sumažėjimas < 30 mmHg ir Valsalvos mėginiu provokuoto KSIT gradiento sumažėjimas < 50 mmHg buvo stebimas atitinkamai 89% ir 64% obstrukcine HKMP sergančių tiriamųjų jau po pirmųjų dviejų tyrimo savaitių [65]. Tyrimo pradžioje tiriamieji buvo suskirstyti į 3 grupes: pirma kohorta (pradinė afikamteno dozė 5 mg titruojama iki 15mg), antra kohorta (pradinė afikamteno dozė 10 mg titruojama iki 30 mg) ir placebo grupė. Visi tiriamieji buvo gydomi BAB arba KKB. Dešimtą tyrimo savaitę ramybės KSIT gradientai sumažėjo abiejose afikamteno grupėse (nuo 54 ± 25 mmHg iki 13 ± 4 mmHg pirmoje kohortoje ir nuo 58 ± 36 mmHg iki 15 ± 22 mmHg antroje kohortoje). Abiejose grupėse stebėtas ir KSIT gradiento sumažėjimas po Valsalvos mėginio (nuo 74 ± 25 iki 38 ± 14 mmHg pirmoje kohortoje ir nuo 82 ± 37 mmHg iki 30 ± 30 mmHg antroje kohortoje). NYHA funkcinės klasės pagerėjimas pirmoje kohortoje, antroje kohortoje ir placebo grupėse stebėtas atitinkamai 43%, 64% ir 31% tiriamųjų. Vaisto saugumas buvo vertinamas palankiai, nebuvo stebimi sunkūs nepageidaujami reiškiniai, o KSIF sumažėjimas buvo kontroliuojamas ir normalizavosi sumažinus afikamteno dozę. Išanalizavus ryšį tarp afikamteno dozės ir KSIF nustatyta, kad KSIF vidutiniškai sumažėja 0,6%/1 mg afikamteno [65].

Kadangi į „REDWOOD-HCM“ tyrimo pirmąją ir antrąją kohortas nebuvo įtraukti asmenys gydomi dizopiramidu, buvo suformuota trečioji kohorta, į kurią įtraukta 13 asmenų, kurių bazinės charakteristikos buvo panašios į pirmos ir antros kohortos tiriamųjų, tačiau, lyginant su pirmosiomis kohortomis, didesnė dalis tiriamųjų buvo III NYHA funkcinės klasės ir obstrukcinės HKMP gydymui vartojo dizopiramidą [66]. Po 10 savaitių gydymo afikamtenu 10/13 (77%) tiriamųjų nustatytas pilnas (ir ramybės KSIT gradientas < 30 mmHg, ir Valsalvos mėginiu provokuotas gradientas < 50 mmHg) ar dalinis (arba ramybės KSIT gradientas < 30 mmHg, arba Valsalvos mėginiu provokuotas gradientas < 50 mmHg) hemodinaminių rodiklių pagerėjimas. 11 iš 13 (85%) tiriamųjų, įskaitant visus tiriamuosius, kurie prieš afikamteno skyrimą buvo III NYHA funkcinės klasės, stebėtas viena ar daugiau NYHA funkcinės klasės pagerėjimas [66]. Afikamtenas, skiriamas kartu su dizopiramidu, buvo gerai

toleruojamas, nebuvo stebimi sunkūs nepageidaujami reiškiniai, KSIF sumažėjimas $< 50\%$ ar reikšmingi QTc intervalo pokyčiai [66].

Trečios fazės klinikiniam randomizuotame, placebo kontroliuojamame „SEQUOIA-HCM“ tyrime apie 80% afikamteną vartojusių tiriamųjų nustatyta teigiama dinamika daugiau nei vienoje iš 4 tiriamų rodiklių grupių, kuomet vertintas hemodinaminis atsakas, simptomų dinamika, fizinio krūvio tolerancija, širdies biožymenų dinamika. Afikamteno grupėje daugiau nei penktadaliui asmenų nustatyta statistiškai reikšminga tiriamų rodiklių teigiama dinamika visose 4 rodiklių grupėse lyginant su 0% placebo grupėje [67]. Tyrimas truko 24 savaites, bet vaisto efektyvumas buvo stebėtas jau po 12 savaitių nuo gydymo pradžios. 24-tą savaitę afikamteną vartojusių tiriamųjų grupėje pVO2 vidutiniškai padidėjo 1,8 ml/kg/min., lyginant su 0,0 ml/kg/min. placebo grupėje, KCCQ-OSS klausimyno įvertis afikamteno grupėje buvo vidutiniškai 7 taškais geresnis nei placebo grupės tiriamųjų, pagerėjimas bent viena NYHA funkcinė klase registruotas 58,5% afikamteno vartotojų lyginant su 24,3% placebo grupėje. 49,3% afikamteno grupės tiriamųjų išmatuotas KSIT gradientas po Valsalvos mėginio buvo < 30 mmHg, tai yra mažesnis nei apibrėžiant KSIT obstrukcijos buvimą, tuo tarpu toks KSITO pokytis stebėtas tik 3,6% tiriamųjų placebo grupėje [68]. Afikamteno grupės tiriamųjų KSIF po 24 savaitių gydymo buvo statistiškai reikšmingai mažesnė lyginant su placebo grupe (4,8% skirtumas), tačiau dėl tokio pokyčio nebuvo indikacijų nutraukti gydymą miozino inhibitoriumi [68].

„SEQUOIA-HCM“ substudijoje vertintas afikamteno poveikis širdies remodeliacijai atliekant ŠMRT tyrimą. Vartojant vaistą 24 savaites nustatytas reikšmingai sumažėjęs maksimalus KS sienelės storis, KS masė ir KP tūrio indeksas, tačiau vaistas neturėjo įtakos KS galiniam diastoliniam ir galiniam sistoliniam tūriams, KS fibrozei ir MV regurgitacijai. Tikėtina, kad šioje substudijoje stebėti KS ir KP rodiklių pokyčiai rodo vaisto potencialą mažinti ŠN progresavimo bei prieširdžių virpėjimo riziką [69]. Vertinant afikamteno poveikį echokardiografiškai, po 24 savaitių gydymo vaisto grupėje stebėtas statistiškai reikšmingas KP tūrio indekso sumažėjimas ($-3,8$ ml/m²), lateralinio ir septalinio e' (atitinkamai $+1,2$ cm/s ir $+0,5$ cm/s) bei lateralinio ir septalinio E/e' (atitinkamai $-3,9$ ir $-3,6$) rodiklių pagerėjimas. 52% afikamteną vartojusių tiriamųjų visiškai išnyko prieš tai buvęs SAM. Tačiau visi šie pokyčiai grįžo į pradinį lygmenį po 4 savaitių nutraukus vaisto skyrimą [70].

„FOREST-HCM“ tyrime stebėtas teigiamas afikamteno poveikis gydant neobstrukcinę HKMP. Po 36 savaitių afikamteno vartojimo daugeliui neobstrukcinę HKMP sergančių tiriamųjų buvo stebėta pagerėjusi NYHA funkcinė klasė bei bendra savijauta ir sumažėjusi NT-proBNP koncentracija kraujo

plazmoje, o vaisto saugumas tyrimo metu vertintas labai palankiai. Buvo stebėtas saikus KSIF sumažėjimas ($-4,3\% \pm 5,2$ nuo pradinio $70\% \pm 6,1$ lygio), o afikamteno skyrimas dėl nepageidaujamų reiškinių nenutrauktas nei vienam tyrimo dalyviui. [71].

2.9 Kitos gydymo galimybės

Deja, ne visiems HKMP su KSITO sergantiems pacientams pasiekiamas optimalus medikamentinio gydymo efektas. Remiantis 2023 metų Europos kardiomiopatijų valdymo gairėmis, rekomenduojamas pakopinis KSIT obstrukcijos gydymas: SPR rekomenduojama simptominiams asmenims, kuriems taikant medikamentinį gydymą didžiausiomis toleruojamomis dozėmis išlieka ŠN NYHA/Ross III-IV klasė, ramybės ar maksimalus provokuotas KSIT gradientas ≥ 50 mmHg [1]. Tuo tarpu 2024 metų AŠA HKMP valdymo rekomendacijos siūlo simptominiams pacientams atlikti arba pertvaros redukciją, arba skirti dizopiramidą ar miozino inhibitorių, kai gydymas BAB arba KKB yra neveiksmingas (I klasės rekomendacija) [2]. SPR galima atlikti dviem būdais t.y. pertvaros miektomiją arba alkoholinę pertvaros abliaciją (APA) [1,2].

Patyrusiuose centruose po atliktos miektomijos mirštamumas yra mažesnis nei 1%, o dažniausia komplikacija - širdies blokada, reikalaujanti nuolatinio elektrokardiostimuliacinio implantavimo, pasireiškia rečiau nei 3% atvejų. Po miektomijos ilgalaikės išeitys yra puikios, daugiau nei 90% obstrukcine HKMP sergančių pacientų nebejaucia reikšmingų simptomų, ribojusių kasdienę veiklą, taip pat stebimas pacientų su išreikšta KSIT obstrukcija geresnis išgyvenamumas, sumažėjęs SŠM dažnis bei retesnės IKD iškvėdos. Miektomijos metu taip pat yra galimybė koreguoti kitus širdies struktūros pokyčius, pavyzdžiui, MV aparato, speninių raumenų anomalijas, būdingas HKMP fenotipui. Visgi, miektomijos efektyvumas ir komplikacijų dažnis labai priklauso nuo centro ir chirurgo patirties [72]. APA yra palankesnė gydymo taktika, kai pacientas vyresnis nei 65 metų, maksimalus sienelės storis $< 1,8$ cm, ar esant didelei perioperacinei rizikai dėl gretutinės patologijos [44]. Nors APA yra plačiau prieinama, mažiau invazyvi ir sėkminga apie 80% atvejų, ši SPR taktika pasižymi didesne elektrokardiostimuliacinio implantavimo poreikio bei randinio audinio susiformavimo rizika, be to, KSIT gradiento sumažėjimas nėra toks ženklaus kaip po pertvaros miektomijos, o dėl galimos likutinės obstrukcijos didesnė rizika kartoti procedūrą ateityje [44,73].

3. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS IR TOLIMESNI TYRIMAI

HKMP su KSITO simptomai, tokie kaip dusulys, krūtinės skausmas, širdies plakimai, galvos svaigimas ir sinkopės, reikšmingai blogina sergančiųjų gyvenimo kokybę. Be to, HKMP yra siejama su ŠN ir SŠM bet kokiame amžiuje, o obstrukcija KSIT yra šių būklių išsivystymo rizikos veiksnys. Europos Kardiologų Draugija ir Amerikos Širdies Asociacija pateikia išsamias HKMP su KSITO diagnostikos bei gydymo rekomendacijas. Nors tarp šių gairių galima rasti skirtumų - pavyzdžiui, skiriasi selektyvių širdies miozino inhibitorių rekomendacijų klasė ir SPR eiliškumas gydymo algoritmuose, tačiau abi organizacijos rekomenduoja obstrukcinės HKMP medikamentinį gydymą pradėti nuo BAB, o KKB pirmos eilės gydymui turėtų būti skiriami tik netoleruojant BAB ar esant kontraindikacijų jų vartojimui. Nevazodilatuojančių BAB veiksmingumas gydant šią ligą įrodytas dar septintojo dešimtmečio pabaigoje, tačiau jie vis dar išlieka pirmo pasirinkimo vaistais, ypač mažinant krūvio sukeltą KSIT gradiento padidėjimą, kadangi mažina tachikardijos pasireiškimą bei širdies raumens hiperkontraktiliškumą.

Nors BAB ir KKB gali reikšmingai sumažinti krūvio provokuotą, o kai kurių literatūros šaltinių duomenimis - ir ramybės KSIT gradientą, gerinti fizinio krūvio toleranciją, pacientų gyvenimo kokybę ir mažinti krūtinės anginos pasireiškimą, daliai pacientų šie medikamentai nėra pakankamai veiksmingi kontroliuojant KSITO ir su ja susijusius simptomus. Tokiais atvejais medikamentinis gydymas gali būti koreguojamas prie šių vaistų pridėdant dizopiramidą. Aprašytame klinikiname atvejuje BAB monoterapija, skiriant didžiausias toleruojamas dozes, nebuvo pakankamai efektyvi mažinant KSIT gradientą ir simptomų išreikštumą, o paciento fizinio krūvio tolerancija vis blogėjo. Be to, pasirinkta SPR taktika – alkoholinė pertvaros abliacija, buvo negalima dėl netinkamos VA anatomijos. Visgi, prie metoprololio pridėjus dizopiramidą buvo pasiektas ne tik KSIT gradiento sumažėjimas žemiau KSITO apibrėžimo ribos, bet ir ženkliai pagerėjusi jauno paciento gyvenimo kokybė. Šis klinikinis atvejis ir atliktų tyrimų duomenys puikiai iliustruoja dizopiramido pranašumą prieš BAB ir KKB mažinant KSIT gradientą. Tiesa, tyrime, kuriame buvo lygintas dizopiramido ir kitų Ia antiaritminių vaistų klasės medikamentų (cibenzolino ir pilsikainido) efektyvumas mažinant KSIT gradientą, nustatytas panašus šių trijų medikamentų efektas, tačiau AŠA ir EKD gairėse cibenzolinas ir pilsikainidas HKMP su KSITO gydymo algoritmuose nėra nurodomas [51].

Nors HKMP literatūroje pirmą kartą aprašyta prieš daugiau nei 60 metų per kuriuos buvo padaryta didelė pažanga išaiškinant ligos patofiziologinius mechanizmus ir nustatant su šiuo KMP fenotipu siejamus genetinius pokyčius, iki šiol ieškoma naujų, efektyvesnių medikamentinio gydymo strategijų.

Viena iš jų yra selektyvūs širdies miozino inhibitoriai mavakamtenas ir afikamtenas - pirmieji vaistai HKMP su KSITO gydyme, tiesiogiai veikiantys ligos patofiziologiją molekuliniam lygmenyje. Atlikti klinikiniai tyrimai parodė, kad mavakamtenas ne tik efektyviai mažina simptomų išreikštumą, bet ir yra gerai toleruojamas bei įvardijamas kaip pakankamai saugus gydant obstrukcinę HKMP sergančius pacientus. Be to, ŠMRT tyrimu nustatytas teigiamas mavakamteno poveikis širdies remodeliacijai. Lyginant su dizopiramidu, mavakamtenas pasižymi reikšmingai stipresniu neigiamu inotropiniu poveikiu, yra efektyvesnis mažinant simptomus bei nesiejamas su kliniškai reikšmingais elektrofiziologiniais šalutiniais reiškiniais, tokiais kaip prailgėjęs QT intervalas, AV mazgo blokada ar aritmijos [48,74]. Tačiau iki šiol mavakamteno prieinamumas kai kuriose pasaulio šalyse išlieka ribotas dėl didelės vaisto kainos [13]. Afikamtenas – kitas selektyvių miozino inhibitorių grupės atstovas. Klinikiniuose tyrimuose vaisto saugumas ir efektyvumas buvo panašūs kaip ir mavakamteno, tačiau afikamteno farmakologinės savybės lemia lankstesnį vaisto dozavimo režimą. Šiuo metu vykdomi reikšmingi klinikiniai tyrimai: “MAPLE-HCM” tyrimas, kuriuo siekiama palyginti afikamteno ir metoprololio monoterapijos poveikį simptominiams HKMP su KSIT obstrukcija sergantiems asmenims, ir “ACACIA-HCM” tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti vaisto naudą pacientams, sergantiems HKMP be KSIT obstrukcijos [75,76]. Taigi, yra tikimybė, kad afikamteno skyrimo indikacijos ateityje bus platesnės ir vaistas bus skiriamas ir HKMP be KSITO sergantiems pacientams.

Tiek afikamtenas, tiek mavakamtenas yra siejamas su KSIF sumažėjimu, kuri tyrimų metu sumažinus vaisto dozę ar laikinai nutraukus vaisto vartojimą, atsistatydavo į prieš gydymą buvusį lygmenį. Šie pastebėjimai rodo būtinybę stebėti selektyvius širdies miozino inhibitorius vartojančius asmenis, reguliariai atlikti širdies ultragarsinį tyrimą. Kadangi literatūroje aprašomų tyrimų duomenimis, reikšmingai sumažėjus KSIF, miozino inhibitorius teko nutraukti 5% tiriamųjų, būtų tikslinga atlikti tyrimus, kuriuose būtų lyginamas dizopiramido ir selektyvių miozino inhibitorių saugumas gydant HKMP su KSITO [48].

Obstrukcinė HKMP yra heterogeniška ne tik simptominiu, bet ir genetiniu aspektu. HKMP fenotipas gali būti sąlygotas įvairių genetinių pokyčių, todėl kyla poreikis ištirti gydymui skiriamų medikamentų efektyvumą skirtingo genotipo pacientų grupėse, siekiant parinkti optimaliausią gydymo strategiją.

Svarbu paminėti, kad gydant HKMP su KSITO sergančius asmenis svarbu ne tik laiku nustatyti diagnozę ir paskirti tinkamą medikamentinį gydymą, bet ir vengti veiksmų, didinančių obstrukciją KSIT.

Pacientams, kuriems nustatyta KSITO, reikėtų vengti dehidratacijos bei didelių diuretikų dozių, galinčių sukelti hipovolemiją. Pasireiškus staziniam sindromui galima atsargiai skirti mažas kilpinių arba tiazidinių diuretikų dozes, tačiau būtina vengti hipovolemijos [1]. Taip pat labai atsargiai turėtų būti skiriami medikamentai, pasižymintys vazodilataciniu poveikiu ir galintys sumažinti pokrūvį bei sukelti hipotenziją, tokie kaip nitratai, dihidropiridiniai KKB, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi) ir angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) [2].

4. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

4.1 Išvados

Tradicinis gydymas pirmos eilės vaistais, tai yra nevazodilataciniais beta adrenoblokatoriais ir nedihidropiridininiais kalcio kanalų blokatoriais, pacientams, sergantiems obstrukcine hipertrofinė kardiomiopatija, plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje ir šiomis dienomis. Šie medikamentai gali sumažinti kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientą tiek ramybės, tiek krūvio metu, sumažinti krūtinės anginos pasireiškimo dažnį bei padidinti fizinio krūvio toleranciją, tačiau ne visiems pacientams yra efektyvūs. Derinys su dizopiramidu yra pranašesnis už pirmos eilės vaistų monoterapiją mažinant kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientą. Gydymas šiuo medikamentu gali pagerinti ŠN eigą, tai yra sumažinti Niujorko Širdies Asociacijos funkcinę klasę, N-terminalinio pro-B natriuretinio peptido lygį ir nutolinti skilvelių pertvaros redukcijos poreikį, tačiau yra siejamas su galimu ženklesniu kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos sumažėjimu, QT intervalo prailgėjimu ir proaritminiu poveikiu. Naujausia obstrukcinės hipertrofinės kardiomiopatijos gydymui skirtų medikamentų grupė – selektyvūs širdies miozino inhibitoriai, yra pirmieji ligai specifiški vaistai, veikiantys patofiziologinę grandį molekuliniam lygmenyje. „PIONEER-HCM“, „PIONEER-OLE“, „EXPLORER-HCM“, „MAVA-LTE“, „VALOR-HCM“ mavakamteno tyrimuose vaistas didžiąjai daliai pacientų efektyviai sumažino ramybės ir provokuotą kairiojo skilvelio išstūmio trakto gradientą, maksimalų kairiojo skilvelio sienelės storį bei skilvelių pertvaros redukcijos poreikį. Stebėtas Niujorko Širdies Asociacijos funkcinės klasės, N-terminalinio pro-B natriuretinio peptido ir didelio jautrumo širdies troponino I koncentracijos sumažėjimas, diastolinės širdies funkcijos gerėjimas, simptomų regresija ir gyvenimo kokybės pagerėjimas. Juo labiau, kad vaisto saugumas, toleravimas ir efektyvumas ilgalaikėje perspektyvoje vertinami itin palankiai. Dėl savito patogenezinio poveikio mavakamtenas gali sąlygoti sumažėjusią kairiojo skilvelio išstūmio frakciją, todėl visuomet išliks poreikis stebėti vaistą vartojančius asmenis,

reguliariai atliekant širdies vaizdinius tyrimus. Kitas selektyvus širdies miozino inhibitorius afikamtenas farmakodinaminiu požiūriu yra pranašesnis už mavakamteną, o „REDWOOD-HCM“ ir „SEQUOIA-HCM“ tyrimuose stebėtas toks pat afikamteno efektyvumas, nauda pacientams, saugumas ir toleravimas kaip ir mavakamteno tyrimuose, be to, atliekami tolesni tyrimai, kuriais siekiama įvertinti afikamteno efektyvumą gydant ir neobstrukcinę hipertrofinę kardiomiopatiją sergančius pacientus.

4.2 Rekomendacijos

Hipertrofinės kardiomiopatijos su kairiojo skilvelio išstūmio trakto obstrukcija klinikinis pasireiškimas yra įvairus, todėl medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo taktika turi būti individuali kiekvienam pacientui. Pirmo pasirinkimo medikamentai obstrukcinės hipertrofinės kardiomiopatijos gydyme yra beta adrenoblokatoriai be vazodilatacinio poveikio, o nustačius kontraindikacijas šių vaistų vartojimui – nedihidropiridininiai kalcio kanalų blokatoriai. Jei ši medikamentinė terapija nėra pakankamai efektyvi, rekomenduojama pridėti dizopiramidą arba selektyvų širdies miozino inhibitorių. Skiriant farmakologinę terapiją svarbu nuolat stebėti paciento hemodinaminį ir simptominių atsaką į gydymą, vertinti galimus šalutinius reiškinius, vaisto toleravimą, o esant poreikiui - koreguoti medikamentinį gydymą, nesant jo efekto - atlikti skilvelių pertvaros redukciją. Tačiau kai kuriems pacientams, pavyzdžiui jauniems, nenorintiems visą gyvenimą vartoti vaistų, skilvelių pertvaros redukcija galėtų būti svarstoma kaip pirmo pasirinkimo gydymo būdas mažinant hemodinamiškai reikšmingą obstrukciją kairiojo skilvelio išstūmio trakte.

LITERATŪRA

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, ir kt. 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* [Prieiga per internetą]. 2023 m. spalio 1 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];44(37):3503–626. Adresas: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
2. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001250>
3. Cianci V, Forzese E, Sapienza D, Cardia L, Cianci A, Germanà A, ir kt. Morphological and Genetic Aspects for Post-Mortem Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Prieiga per internetą]. 2024 m. sausio [žiūrėta 2025 m. kovo 16 d.];25(2):1275. Adresas: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/1275>
4. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy | *Nature Reviews Cardiology* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 7 d.]. Adresas: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2011.159>
5. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.]. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
6. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Lancet* [Prieiga per internetą]. 2017 m. kovo 25 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];389(10075):1253–67. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31321-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31321-6/fulltext)
7. Pelliccia F, Alfieri O, Calabrò P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gagnano F, ir kt. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2020 m. balandžio 1 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];304:86–92. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527320300954>
8. The Role of Mitral Valve in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: An Updated Review - *ScienceDirect* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 16 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280620301183>
9. BRAUNWALD E, LAMBREW CT, ROCKOFF SD, ROSS J, MORROW AG. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. *Circulation* [Prieiga per internetą]. 1964 m. lapkričio [žiūrėta 2025 m. sausio 8 d.];29(5s4):IV–3. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.29.5S4.IV-3>
10. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivetto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* [Prieiga per internetą]. 2023 m. lapkričio 21 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 3 d.];44(44):4622–33. Adresas: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad637>

11. Todde G, Canciello G, Borrelli F, Perillo EF, Esposito G, Lombardi R, ir kt. Diagnosis and Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiogenetics* [Prieiga per internetą]. 2023 m. birželio [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];13(2):75–91. Adresas: <https://www.mdpi.com/2035-8148/13/2/8>
12. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H, ir kt. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2017 m. gruodžio 15 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];120(12):2256–64. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914917314716>
13. The effect of disopyramide therapy on functional capacity improvement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy - ScienceDirect [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 16 d.]. Adresas: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527324015353?casa_token=K1tornjiQDEAAAAA:HfnBwfj8pFVrvbrCX-MwEAXzmHXtLfpuETqnKzCdZpkqy3aKysQ1K1EpzDuGHdK7nkefmzT2w
14. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy: New Concepts and Therapies. *Annu Rev Med* [Prieiga per internetą]. 2022 m. sausio 27 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 30 d.];73(Volume 73, 2022):363–75. Adresas: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-med-042220-021539>
15. Rowin EJ, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* [Prieiga per internetą]. 2017 m. lapkričio [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];10(11):1374–86. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jcmg.2017.07.016>
16. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy | New England Journal of Medicine [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 8 d.]. Adresas: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1710575?casa_token=PA342K5WLKEAAAAA:mR1nJ1u-sfj6qgQBvJ2rRvmn8lwjBJOTWTUNsFwTDRN2WwnrNzUMew9gWgJ-HMLD5q1wHZ02Tpviut8&casa_token=itRvpWrnANMAAAAA:hqxdWr_f6gNDLftP2T9yXK5_M4evnz1HrT4YgjZNMtY-C4J6V8_Z7OagjvKTs5k27JSZ3VICeEQPpg
17. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* [Prieiga per internetą]. 2017 m. rugsėjo 15 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];121(7):749–70. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654557/>
18. Zhu M, Reyes KRL, Bilgili G, Siegel RJ, Lee CB, Wong TC, ir kt. Medical Therapies to Improve Left Ventricular Outflow Obstruction and Diastolic Function in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Adv* [Prieiga per internetą]. 2023 m. spalio [žiūrėta 2025 m. sausio 16 d.];2(8):100622. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacadv.2023.100622>
19. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, ir kt. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task

Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Prieiga per internetą]. 2014 m. spalio 14 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];35(39):2733–79. Adresas: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

20. Makavos G, Kairis C, Tselegkidi ME, Karamitsos T, Rigopoulos AG, Noutsias M, ir kt. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Fail Rev* [Prieiga per internetą]. 2019 m. liepos 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 8 d.];24(4):439–59. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09775-4>
21. Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee MS, Brady M. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Anesth Analg* [Prieiga per internetą]. 2015 m. kovo [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];120(3):554. Adresas: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/fulltext/2015/03000/hypertrophic_cardiomyopathy__a_review.13.aspx
22. Desai MY, Owens A, Wang A. Medical therapies for hypertrophic cardiomyopathy: Current state of the art. *Prog Cardiovasc Dis* [Prieiga per internetą]. 2023 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 6 d.];80:32–7. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062023000816>
23. Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, Fukuda K, ir kt. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2021 m. rugpjūčio 25 d. ;85(9):1590–689.
24. Hymel BJ, Townsley MM. Echocardiographic Assessment of Systolic Anterior Motion of the Mitral Valve. *Anesth Analg* [Prieiga per internetą]. 2014 m. birželio [žiūrėta 2025 m. vasario 5 d.];118(6):1197. Adresas: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/fulltext/2014/06000/Echocardiographic_Assessment_of_Systolic_Anterior.9.aspx/1000
25. Packard E, de Faria A, Peshin S, Reza N, Owens AT. Contemporary Therapies and Future Directions in the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Ther* [Prieiga per internetą]. 2022 m. gruodžio 1 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];11(4):491–507. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00283-5>
26. Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. The Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int* [Prieiga per internetą]. 2011 m. balandžio [žiūrėta 2025 m. sausio 3 d.];108(13):209–15. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078548/>
27. Syncope and Risk of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy | *Circulation* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 7 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.798314>
28. Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy | *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 8 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCEP.111.962043>
29. Elmariah S, Fifer MA. Medical, Surgical and Interventional Management of Hypertrophic Cardiomyopathy With Obstruction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Prieiga per internetą].

- 2012 m. gruodžio 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 18 d.];14(6):665–78. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s11936-012-0206-5>
30. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, ir kt. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* [Prieiga per internetą]. 2003 m. sausio 23 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 16 d.];348(4):295–303. Adresas: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021332>
 31. Metoprolol or Verapamil in the Management of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review - PMC [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 18 d.]. Adresas: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10411313/>
 32. Aimo A, Todiere G, Barison A, Tomasoni D, Panichella G, Masri A, ir kt. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: European vs. American guidelines. *Heart Fail Rev* [Prieiga per internetą]. 2024 m. lapkričio 9 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 16 d.]; Adresas: <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10464-0>
 33. Sanghvi MM, Dhall E, Anwar A. Chahal C, O'Mahony C, Mohiddin SA, Savvatis K, ir kt. Hypertrophic cardiomyopathy management: a systematic review of the clinical practice guidelines and recommendations. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes* [Prieiga per internetą]. 2025 m. sausio 2 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 24 d.];qcae117. Adresas: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae117>
 34. Szymański P, Bossano Prescott EI, Weidinger F. The first European Union approval of a new medicine to treat cardiovascular diseases in 2023: why is it important to collaborate with the European Medicines Agency? *Eur Heart J* [Prieiga per internetą]. 2024 m. sausio 1 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 24 d.];45(1):7–9. Adresas: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad426>
 35. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of Angina Pectoris in Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis with Beta-Adrenergic Blockade. *Circulation* [Prieiga per internetą]. 1967 m. gegužės [žiūrėta 2025 m. sausio 6 d.];35(5):847–51. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.35.5.847>
 36. Disopyramide for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pragmatic Reappraisal of an Old Drug - Verlinden - 2015 - Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 7 d.]. Adresas: https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.1664?casa_token=Fy8_J9etpJoAAAAA%3AgS7RIKhdvrCOqk9bYoU4RGzRMuq4FOtP_BpHAJSw-w5iLUWLFihgYWISoBL-8ijMS6vfkQS6w6V8ZQ
 37. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy | *Journal of the American College of Cardiology* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 15 d.]. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2005.01.012>
 38. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*

- [Prieiga per internetą]. 2021 m. gruodžio 21 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 3 d.];78(25):2505–17. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2021.07.065>
39. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, ir kt. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2022 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2024 m. gruodžio 20 d.];354:22–8. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527322003321>
 40. Verapamil - StatPearls - NCBI Bookshelf [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 18 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538495/>
 41. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic effects. [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 17 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.60.6.1201>
 42. Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. kovo 24 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.64.3.437>
 43. Evolving Strategies for the Management of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ScienceDirect [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 19 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916424001830>
 44. New Frontiers in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy - Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 18 d.]. Adresas: [https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(24\)00592-5/fulltext](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(24)00592-5/fulltext)
 45. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* [Prieiga per internetą]. 2008 m. sausio 22 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 4 d.];117(3):429–39. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694158>
 46. Corriveau S, Heydari B, Garceau P. Does Disopyramide Still Have a Place in the Management of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy? *CJC Open* [Prieiga per internetą]. 2024 m. birželio 1 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 20 d.];6(6):811–7. Adresas: https://www.cjcopen.ca/article/S2589-790X%2824%2900138-0/fulltext?utm_source=chatgpt.com
 47. Coppini R, Ferrantini C, Pioner JM, Santini L, Wang ZJ, Palandri C, ir kt. Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* [Prieiga per internetą]. 2019 m. spalio 9 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 20 d.];4(7):795–813. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978554/>
 48. Frontiers | Long-term follow-up study on obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients treated with disopyramide: evidences of a notable trend in symptom control within a real-world clinical setting [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 16 d.]. Adresas:

<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2024.1416600/full>

49. Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms and Gradient Resistant to First-Line Therapy With β -Blockade or Verapamil | Circulation: Heart Failure [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 7 d.]. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000122>
50. Advances in medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy - ScienceDirect [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 6 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871400077X?via%3Dihub>
51. Comparison of Acute Reduction in Left Ventricular Outflow Tract Pressure Gradient in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy by Disopyramide Versus Pilsicainide Versus Cìbenzoline - ScienceDirect [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 17 d.]. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914910013792>
52. HCM Risk-SCD | QxMD [Prieiga per internetą]. Calculate by QxMD. [žiūrėta 2025 m. gegužės 4 d.]. Adresas: https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd
53. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, ir kt. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM. Circ Heart Fail [Prieiga per internetą]. 2020 m. birželio [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.];13(6):e006853. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853>
54. Keam SJ. Mavacamten: First Approval. Drugs [Prieiga per internetą]. 2022 m. liepos 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.];82(10):1127–35. Adresas: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01739-7>
55. Bristol-Myers Squibb. An Open-Label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER) [Prieiga per internetą]. clinicaltrials.gov; 2025 saus [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.]. Report No.: NCT03496168. Adresas: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03496168>
56. Masri A, Lester SJ, Stendahl JC, Hegde SM, Sehnert AJ, Balaratnam G, ir kt. Long-Term Safety and Efficacy of Mavacamten in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results of the PIONEER-OLE Study. J Am Heart Assoc [Prieiga per internetą]. 2024 m. balandžio 16 d. [žiūrėta 2025 m. vasario 6 d.];13(8):e030607. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.123.030607>
57. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, ir kt. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation [Prieiga per internetą]. 2021 m. vasario 9 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.];143(6):606–8. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052359>
58. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, ir kt. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic

- Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2021 m. gruodžio 21 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 20 d.];78(25):2518–32. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2021.09.1381>
59. Xie J, Wang ,Yan, Xu ,Yaping, Fine ,Jennifer T., Lam ,Jenny, and Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ* [Prieiga per internetą]. 2022 m. gruodžio 31 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];25(1):51–8. Adresas: <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.2011301>
 60. Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, ir kt. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Prieiga per internetą]. 2020 m. rugsėjo 12 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];396(10253):759–69. Adresas: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31792-X/fulltext#app-1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31792-X/fulltext#app-1)
 61. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.]. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jchf.2023.09.028>
 62. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.]. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2022.04.048>
 63. (PDF) Genotype Influences Mavacamten Responsiveness in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *ResearchGate* [Prieiga per internetą]. 2024 m. spalio 22 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 30 d.]; Adresas: https://www.researchgate.net/publication/377901784_Genotype_Influences_Mavacamten_Responsiveness_in_Obstructive_Hypertrophic_Cardiomyopathy
 64. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, ir kt. Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem* [Prieiga per internetą]. 2021 m. spalio 14 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.];64(19):14142–52. Adresas: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
 65. Maron MS, Masri A, Choudhury L, Olivotto I, Saberi S, Wang A, ir kt. Phase 2 Study of Aficamten in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Prieiga per internetą]. 2023 m. sausio 3 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 19 d.];81(1):34–45. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2022.10.020>
 66. Owens AT, Masri A, Abraham TP, Choudhury L, Rader F, Symanski JD, ir kt. Aficamten for Drug-Refractory Severe Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in Patients Receiving Disopyramide: REDWOOD-HCM Cohort 3. *J Card Fail* [Prieiga per internetą]. 2023 m. lapkričio 1 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 19 d.];29(11):1576–82. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916423002610>

67. Impact of Aficamten on Disease and Symptom Burden in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 14 d.]. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2024.09.003>
68. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy | New England Journal of Medicine [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. sausio 19 d.]. Adresas: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401424>
69. Masri A, Cardoso RN, Abraham TP, Claggett BL, Coats CJ, Hegde SM, ir kt. Effect of Aficamten on Cardiac Structure and Function in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol [Prieiga per internetą]. 2024 m. lapkričio 5 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 30 d.];84(19):1806–17. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2024.08.015>
70. Hegde SM, Claggett BL, Wang X, Jering K, Prasad N, Roshanali F, ir kt. Impact of Aficamten on Echocardiographic Cardiac Structure and Function in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol [Prieiga per internetą]. 2024 m. lapkričio 5 d. [žiūrėta 2025 m. sausio 30 d.];84(19):1789–802. Adresas: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2024.08.002>
71. Masri A, Barriales-Villa R, Elliott P, Nassif ME, Oreziak A, Owens AT, ir kt. Safety and efficacy of aficamten in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A 36-week analysis from FOREST-HCM. Eur J Heart Fail [Prieiga per internetą]. 2024 m. [žiūrėta 2025 m. sausio 30 d.];26(9):1993–8. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf.3372>
72. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Surgical Myectomy and Septal Ablation. Circ Res [Prieiga per internetą]. 2017 m. rugsėjo 15 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 24 d.];121(7):771–83. Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.309348>
73. Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2025 m. kovo 24 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0735109717377410?returnurl=null&referrer=null>
74. Bishev D, Fabara S, Loseke I, Alok A, Al-Ani H, Bazikian Y. Efficacy and Safety of Mavacamten in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. Heart Lung Circ [Prieiga per internetą]. 2023 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 17 d.];32(9):1049–56. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1443950623036272>
75. Masri A, Sherid MV, Abraham TP, Choudhury L, Garcia-pavia P, Kramer CM, ir kt. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. J Card Fail [Prieiga per internetą]. 2024 m. lapkričio 1 d. [žiūrėta 2025 m. vasario 6 d.];30(11):1439–48. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916424000824>
76. Garcia-Pavia P, Bilen O, Burroughs M, Costabel JP, de Barros Correia E, Dybro AM, ir kt. Aficamten vs Metoprolol for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: MAPLE-HCM Rationale,

Study Design, and Baseline Characteristics. JACC Heart Fail [Prieiga per internetą]. 2025 m. vasario 1 d. [žiūrėta 2025 m. vasario 6 d.];13(2):346–57. Adresas: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177924008746>

PRIEDAI

Priedas Nr. 1 Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymui.

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-02-14 Nr. SR-1044
| 2025-02-13 Nr. GR-1485

indre.murmokaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Indrė Murmokaitė** rengdama mokslinį darbą „Šiuolaikinis indikuotinas kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcijos gydymas bei jo klinikinė nauda pacientams su hipertrofine kardiomiopatija“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė E. Sadauskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt