

# 心肌肌球蛋白抑制剂治疗肥厚型心肌病的研究进展<sup>△</sup>

袁叶\*, 杨珍珍, 于博, 孙倩, 张志清<sup>#</sup>(河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000)

中图分类号 RR972;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)21-2684-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.20



**摘要** 随着学界对肥厚型心肌病遗传机制的不断了解,最新上市的针对肥厚型心肌病基因突变的新型分子靶向药物 Mavacamten 和 Aficamten 均被美国 FDA 批准用于治疗肥厚型梗阻性心肌病。Mavacamten 和 Aficamten 的作用机制相似,均可选择性地与心肌肌球蛋白的不同变构位点结合来抑制心肌肌球蛋白,从而减轻心肌的高收缩性。相关临床研究表明,2 种药物均可降低患者左心室流出道压力梯度、降低心脏标志物 N 末端 B 型利钠肽原和心肌肌钙蛋白 I 水平,并在一定程度上改善纽约心脏协会心功能分级,且安全性良好、不良反应轻、患者均可耐受。相比于 Mavacamten, Aficamten 作为结构优化后的产物,具有较短的半衰期及更少的药物相互作用,更利于药物目标剂量滴定。

**关键词** 心肌肌球蛋白抑制剂;肥厚型梗阻性心肌病;Mavacamten; Aficamten; 分子靶向药物

## Advances in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy with cardiac myosin inhibitors

YUAN Ye, YANG Zhenzhen, YU Bo, SUN Qian, ZHANG Zhiqing (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** In recent years, with the increasing understanding of the genetic mechanisms of hypertrophic cardiomyopathy, novel molecular-targeted drugs Mavacamten and Aficamten are two cardiac myosin inhibitors currently approved by the FDA for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Both of them have a similar mechanism of action and can selectively bind to different variable sites of cardiac myosin to inhibit cardiac myosin, thus reducing myocardial hypercontractility. Relevant clinical studies have also shown that both drugs can reduce patients' left ventricular outflow tract pressure gradient, the levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin I as cardiac markers, and improve New York Heart Association (NYHA) cardiac function class. They are safe, have mild adverse reactions, and can be tolerated by patients. Compared to Mavacamten, Aficamten, as a structurally optimized product, has a shorter half-life and fewer drug-drug interactions, which is more conducive to drug-targeted dose titration.

**KEYWORDS** cardiac myosin inhibitors; hypertrophic obstructive cardiomyopathy; Mavacamten; Aficamten; molecular-targeted drugs

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种以心肌肥厚为特征的常染色体显性遗传病<sup>[1]</sup>,根据左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)是否梗阻,分为梗阻性和非梗阻性。HCM 的发病率为 1/500,粗略估计我国成人 HCM 患者超过 150 万,其中约 2/3 的 HCM 患者为肥厚型梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)<sup>[2]</sup>。HOCM 会因心肌过度收缩、心室壁肥厚而引起 LVOT 梗阻,可进一步加重病情,除引起患者胸痛、晕厥等临床症状外,严重者可猝死<sup>[2]</sup>。因此,治疗 HCM,尤其是治疗 HOCM 的相关研究一直备受关注。

自 20 世纪 50 年代首次发现 HCM 以来,人们对 HCM 病理生理学的研究不断深入,这也推动了其治疗手段的不断进步,治疗药物由之前针对症状控制的药物(包括  $\beta$  受体拮抗剂、非二氢吡啶钙通道阻滞剂和丙吡胺),发展为现在可改善心脏功能和预后的分子靶向药物——心肌肌球蛋白抑制剂<sup>[3]</sup>。目前最新研制的心肌肌球蛋白抑制剂 Mavacamten 和 Aficamten 于 2022 年 2 月被国家药品监督管理局药品审评中心批准纳入拟突破性治疗药物名单。本文综述了 HCM 的发病机制,以及 Mavacamten 和 Aficamten 的基本信息、药动学及临床研究等的研究进展,旨在为临床治疗 HCM 提供参考。

## 1 HCM 的发病机制

研究表明, HCM 主要是由编码肌节蛋白的基因突变引起的<sup>[4]</sup>。编码肌节蛋白的基因突变可导致肌球蛋白交叉桥形成增加,从而导致心肌高度收缩<sup>[5-6]</sup>。在 HCM 的致病突变基因中, MyBPC-3 和 MYH7 的基因突变为最

<sup>△</sup>基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20200062)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向:心血管内科临床药学及体内药物分析。E-mail: 243185935@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向:体内药物分析及相互作用、临床药学、群体药动学及个体化给药。E-mail: 777yyy@sina.cn

常见,约占所有突变类型的一半<sup>[7]</sup>。心肌肌球蛋白结合蛋白C(myosin-binding protein C, MyBPC-3)位于横纹肌横桥区,是粗肌丝的重要组成部分,具有参与肌原纤维收缩刹车的作用,其基因相关位点的突变影响了腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶的活性和钙离子的敏感性等,可能导致肌动蛋白和肌球蛋白之间收缩力增强<sup>[8]</sup>;而 $\beta$ -心肌肌球蛋白重链7( $\beta$ -myosin heavy chain 7, MYH7)主要在心室中表达,具有沿着粗肌丝和细肌丝运动的功能,是肌球蛋白最重要的亚单位之一。MYH7也是第一个被发现的HCM致病基因<sup>[9-10]</sup>,该基因突变可影响肌球蛋白ATP酶活性,还可增加肌球蛋白的总数<sup>[11]</sup>。可见,上述2种基因的突变都可增加肌球蛋白和肌动蛋白间的相互作用,降低肌球蛋白处于超松弛状态的概率,从而导致心肌高度收缩。

## 2 Mavacamten 的研究进展

### 2.1 基本信息

Mavacamten,也被称为MYK-461,由美国MyoKardia公司研发,中文化学名称为3-异丙基-6-[(1S)-1-苯乙基]氨基]-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮;分子式为 $C_{15}H_{19}N_3O_2$ ;分子量为273.33;物质数字识别号码(CAS登记号)为1642288-47-8。Mavacamten是由异丙胺为起始原料,经加成、环合、卤代和亲核取代反应而得到的化合物<sup>[12]</sup>,结构式见图1。2022年4月28日,Mavacamten获美国FDA批准,成为首个获批的心肌肌球蛋白抑制剂。其可抑制MYH7突变,降低心肌肌球蛋白重链的ATP酶活性,可逆性抑制肌球蛋白和肌动蛋白的偶联反应,减少横桥过量形成,并降低心肌肌球蛋白的钙离子敏感性,从而使心肌收缩力恢复正常<sup>[13-15]</sup>。同时,Mavacamten还能促使整个肌球蛋白群处于更节能的超松弛状态,改善舒张功能和能量代谢<sup>[16]</sup>。Mavacamten可用于治疗成人纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为II~III级的HOCM患者,可改善其心功能和临床症状(证据推荐级别I B)<sup>[17]</sup>。Mavacamten的商品名为Camzyos,剂型为胶囊,规格有2.5、5、10、15 mg 4种,推荐起始剂量为5 mg,每日口服1次<sup>[18]</sup>。

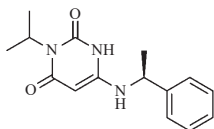


图1 Mavacamten 的结构式

### 2.2 药动学

Mavacamten相关体内外的药动学研究表明,其半衰期较长,且具有酶诱导作用。Grillo等<sup>[19]</sup>研究结果显示,Mavacamten不抑制细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶活性,但在高于预期治疗浓度的条件下,可体外提高CYP2B6和CYP3A4酶活性;Mavacamten体外代谢

产物的主要代谢途径包括芳香族羟基化(M1)、脂肪族羟基化(M2)、N-去烷基化(M6)和M1代谢产物的葡萄糖醛酸化(M4);Mavacamten具有清除率低、分布量大、终末消除半衰期长和跨物种口服生物利用度高等特点,根据实验结果外推,预测人血浆清除率约为0.51 mL/(min·kg)、分布容积约为9.5 L/kg、半衰期约为9 d。

### 2.3 临床研究

小鼠模型的临床前研究表明,Mavacamten能够恢复或预防左心室肥厚、心肌细胞紊乱和心肌纤维化<sup>[20]</sup>。基于上述系列动物实验,有关Mavacamten的临床研究结果相继被报道。2019年4月,一项II期临床试验PIONEER-HCM的研究结果首先发表<sup>[21]</sup>。该研究在HOCM患者中进行,目的是表征Mavacamten对运动后HOCM患者LVOT压力梯度的影响。该研究共纳入21例患者并将其分为2组,A组11例给予Mavacamten 10~20 mg/d,B组10例给予2~5 mg/d。治疗12周后,A组患者运动后LVOT压力梯度从103 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)降低到19 mmHg(平均降低89.5 mmHg),峰值耗氧量(peak oxygen consumption, pVO<sub>2</sub>)增加3.5 mL/(kg·min);B组患者运动后LVOT压力梯度从86 mmHg降至64 mmHg(平均降低25.0 mmHg),pVO<sub>2</sub>增加1.7 mL/(kg·min)。结果表明,Mavacamten对运动后LVOT压力梯度的改善能力与药物剂量呈正相关,在血药浓度大于350 ng/mL的患者中改善更明显;但较高的血药浓度(如695~1 500 ng/mL)会导致34%~49%的患者发生左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低和房颤等不良事件,不过,大多不良事件症状较轻微,且停药后可恢复正常。

同期开展的MAVERICK-HCM也是一项II期临床试验<sup>[22]</sup>,不同的是,该项试验在有症状的非梗阻性肥厚型心肌病(non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy, nHCM)患者中进行,旨在确定Mavacamten在该类患者中的有效性。该研究最终纳入了59例患者并将其分为3组,其中,组1(n=19)、组2(n=21)通过血药浓度来调整给药剂量,目标血药浓度分别为200、500 ng/mL,安慰剂组为19例。在治疗4周时,组1患者的N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平降低了53%,组2患者降低了58%(较基线平均减少435 pg/mL);治疗16周时,经Mavacamten治疗患者的心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)水平降低了34%(较基线平均减少0.008 ng/mL);上述2项指标均于停药后在第24周恢复到基线水平。该项研究为nHCM患者群体的剂量研究奠定了基础,结果表明Mavacamten可降低nHCM患者的心脏标志物水平,从而有利于改善心室壁张力,但其对患者的NYHA心功能分级和最大摄氧量等指标无明显改善。

EXPLORER-HCM 为一项大规模的 III 期临床随机对照研究<sup>[23]</sup>, 该研究在 13 个国家 68 个心血管中心开展, 共纳入 251 例 HOCM 患者, 目的是研究治疗 30 周时患者 pVO<sub>2</sub> 和 NYHA 心功能分级的改善情况。该研究将所纳入的患者随机分为 2 组, Mavacamten 组 123 例给予 Mavacamten 5 mg, 每日 1 次, 安慰剂组 128 例。治疗持续 30 周, 最终 Mavacamten 组达到主要终点的人数是安慰剂组的 2 倍多 (37% vs. 17%), 次要终点与安慰剂组相比也均有显著改善。该研究证实了 Mavacamten 治疗有症状的 HOCM 患者具有良好的疗效与安全性。

MAVA-LTE 研究是 EXPLORER-HCM 研究的延伸, 是其 5 年的延长试验, 目前正在进行中, 旨在评估 Mavacamten 长期治疗的疗效和安全性<sup>[24]</sup>。该研究共纳入 231 例患者, 其中 95% 的患者参与过 EXPLORER-HCM 项目。Mavacamten 组患者初始剂量为 5 mg, 每日给药 1 次, 在第 4、8、12 周时根据超声心动图测量的 LVEF 和 LVOT 压力梯度调整给药剂量。该研究的中期分析截止时间为 2021 年 8 月 31 日, 中位研究时间为 62.3 周。中期分析结果表明: Mavacamten 组在第 48 周静息时的 LVOT 压力梯度较基线降低了 35.6 mmHg, 67.5% 的患者 NYHA 心功能分级改善 ≥ 1 级; NT-proBNP 也在第 4 周时出现下降并持续至第 48 周。上述研究结果与母研究 EXPLORER-HCM 的结果一致。

此外, 2022 年 4 月, VALOR-HCM 研究的阶段性结果也被公布<sup>[25]</sup>。该研究共招募了 112 例接受了最大耐受剂量的基础药物治疗后仍符合室间隔减融术 (septal reduction therapy, SRT) 指征的患者, 用以研究 Mavacamten 在严重 HOCM 成人患者中的作用, 主要终点为第 16 周时患者决定进行 SRT 治疗或仍符合 SRT 指征的患者比例的复合终点。Mavacamten 的初始剂量为 5 mg, 之后根据超声心动图测量的 LVEF 和 LVOT 压力梯度进行剂量调整, 最终剂量范围为 2.5~15 mg。结果表明, 治疗后, Mavacamten 组患者的手术治疗需求明显减少, 仅 17.9% 的患者符合 SRT 指征, 且 63% 的患者 NYHA 心功能分级改善了 1 级、27% 的患者改善了 2 级; 而安慰剂组则有 76.8% 的患者还符合 SRT 指征。该研究进一步扩大了 Mavacamten 的治疗范围, 但研究仅观察了 16 周, 其长期疗效尚未明确。

### 3 Aficamten 的研究进展

Mavacamten 由于半衰期较长, 需要大约 6 周的时间才能达到稳态浓度, 若采用个体化剂量滴定方案, 每例患者都需大量时间才能滴定到目标剂量。因此, 为最大限度地提高患者的安全性、有效性和依从性, 找到一个可以每天服用 1 次, 有合适半衰期, 可在 2 周内达稳态, 同时不涉及与酶相关的药物相互作用的化合物, 成为下一代心肌球蛋白抑制剂研发的主要目标<sup>[26]</sup>。研发者

利用牛的心脏模型研发出几种化合物, 并对其不断优化, 最终得到了第 2 种心肌球蛋白抑制剂——Aficamten, 目前也在进行 III 期临床试验。

#### 3.1 基本信息

Aficamten, 又名 CK-274/CK-3773274, 是 Cytokinetics 公司正在研发的第 2 种心肌球蛋白抑制剂, 其结构式见图 2。其作用机制与 Mavacamten 一样, 可通过与不同位点结合来抑制肌球蛋白横桥产生, 从而缓解 HOCM 的过度收缩并改善舒张功能<sup>[27]</sup>。与 Mavacamten 不同的是, Aficamten 的半衰期较短, 2 周内就能达到稳态<sup>[27]</sup>。2021 年 9 月, Martin 博士在美国心力衰竭学会科学年会上公布了 Aficamten 的 II 期临床试验 REDWOOD-HCM 的研究结果。基于该研究结果, Aficamten 于 2021 年 12 月 9 日获得美国 FDA 突破性疗法认定, 用于治疗 HOCM。

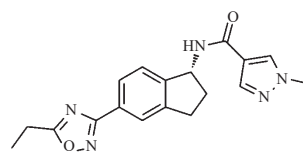


图 2 Aficamten 的结构式

#### 3.2 药理学

Aficamten 药理学研究结果显示, 其平均半衰期为 75~85 h, 10~12 d 可达稳态, 支持每日给药 1 次的用药方案; 食物和 CYP2D6 表型对其药理学无影响<sup>[27]</sup>。同时, Aficamten 对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 酶均无抑制作用。因此, 相比于 Mavacamten, Aficamten 的半衰期更短, 更利于目标剂量滴定, 药物相互作用更少, 服用更安全。

#### 3.3 临床研究

2018 年 11 月至 2020 年 1 月进行的 Aficamten I 期临床试验共纳入 103 例健康受试者, 目的是确定 Aficamten 的活性剂量范围, 以降低 LVEF 到基线的 5%~15% 时的剂量视为不耐受量。结果表明, Aficamten 一次性给予 50 mg 的给药方案或每次 10 mg, 每日 1 次, 连续给药 14 或 17 d 的给药方案均有药理活性, 并以浓度依赖的方式降低 LVEF。安全性方面, Aficamten 最常见的不良反应为头痛, 没有严重的不良反应事件发生<sup>[28]</sup>。该试验确定了 Aficamten 治疗 HCM 患者的药理活性起始剂量并为其 II 期临床试验的设计提供了依据。

II 期临床试验 REDWOOD-HCM 的主要目的是研究不同剂量 Aficamten 在有症状的 HOCM 患者中的安全性和耐受性。该研究于 2020 年 1 月至 2021 年 5 月在北美和欧洲 30 个学术中心进行, 共纳入 41 例患者, 并将其按 2:1 分为 2 个剂量组和安慰剂组, 使用超声心动图测量的 LVEF 值指导剂量滴定。组 1 患者的 Aficamten 初

始剂量为 5 mg,并在第 2 周和第 4 周分别滴定至 10 mg 和 15 mg;组 2 患者 Aficamten 的初始剂量为 10 mg,并在第 2 周和第 4 周时分别滴定至 20 mg 和 30 mg;2 组平均最终剂量分别为 10 mg 和 14 mg。调整剂量后再继续治疗 6 周,给药周期共为 10 周。结果显示,治疗 10 周后,组 1 患者的静息 LVOT 压力梯度从(54±25) mmHg 下降至(13±4) mmHg(与安慰剂组比较, $P=0.0003$ ),组 2 患者从(58±36) mmHg 下降至(15±22) mmHg(与安慰剂组比较, $P=0.0004$ );这些梯度在经过 2 周的洗脱期后可恢复到基线水平。同时,LVEF 的下降呈剂量依赖性,组 1 患者的 LVEF 从(73±6)% 下降至(67±9)% ( $P<0.05$ ),组 2 患者则从(75±6)% 下降至(64±8)% ( $P<0.05$ )。组 1 和组 2 中,NYHA 心功能分级改善≥1 级的患者比例分别为 43% 和 64%,而安慰剂组为 31%<sup>[29]</sup>。该研究表明,Aficamten 在治疗后 2 周内可显著降低 LVOT 压力梯度,但在 NYHA 心功能分级的改善上并不显著,这可能与样本量小、随访时间较短有关。

REDWOOD-HCM-OLE 是在 REDWOOD-HCM 研究基础上开展的扩展研究,进行 REDWOOD-HCM 研究的患者均纳入该试验,通过超声心动图将 Aficamten 的剂量调整为 5~20 mg,随访 5 年。2022 年欧洲心脏病学会心力衰竭协会公布了其中期研究结果:Aficamten 治疗开始的 2 周内,患者的 LVOT 压力梯度显著下降,并可持续到 24 周;第 4 周时平均 LVOT 压力梯度从基线时的 46.7 mmHg 降至 30 mmHg 以下,在第 24 周时进一步降至 20 mmHg 以下;在第 24 周时有 61% 的患者 NYHA 心功能分级改善了 1 级,17% 的患者 NYHA 心功能分级改善了 2 级,NT-proBNP 在基线平均水平(642.6 pg/mL)上下降了 70%,cTnI 在基线水平(15.2 ng/L)上持续下降约 30%<sup>[30]</sup>。其后续的实验结果仍待继续关注。

目前,正在进行的 III 期临床试验 SEQUOIA-HCM 是一项针对有症状的 HOCM 患者的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验<sup>[31]</sup>,是迄今为止规模最大的 HOCM 试验,拟纳入 270 例患者,治疗 24 周,随访 28 周。该研究同样采用超声心动图指导剂量滴定,以剂量递增的方式给予患者 5、19、15、20 mg 的 Aficamten 或安慰剂,目的是分析药物对有症状的 HOCM 患者的心肺运动能力和健康状况的改善情况,期待其结果早日公布。

#### 4 总结和展望

近年来,随着研究者对 HCM 病理生理学的不断探索,心肌肌球蛋白抑制剂作为治疗 HCM 的首类新药被逐步认可,越来越多的临床试验也证明了其安全性、耐受性和有效性。Mavacamten 及 Aficamten 均可显著降低 LVOT 压力梯度以及心脏标志物 NT-proBNP 和 cTnI 水平,并在一定程度上改善 NYHA 心功能分级,且安全性良好、不良反应轻、患者均可耐受。心肌肌球蛋白抑制

剂的出现,弥补了传统药物只控制症状而不能改善心功能的缺陷,为 HCM 患者预后带来了新的希望。

#### 参考文献

- [1] ELLIOTT P. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: time to change the narrative[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(38):3945-3947.
- [2] KITAOKA H, KUBO T, DOI Y L. Hypertrophic cardiomyopathy: a heterogeneous and lifelong disease in the real world[J]. *Circ J*, 2020, 84(8):1218-1226.
- [3] 国家心血管病中心心肌病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会“中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023”专家组. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(1):1-33.  
The Joint Committee of Cardiomyopathy Specialty Alliance, National Center for Cardiovascular Diseases, Expert Group on the Diagnosis and Treatment Guidelines for Adult Hypertrophic Cardiomyopathy in China 2023, Cardiovascular Precision Medicine Branch, China Association for International Exchange and Promotion of Healthcare. 2023 guideline for diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Chin Circul J*, 2023, 38(1):1-33.
- [4] BURKE M A, COOK S A, SEIDMAN J G, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2871-2886.
- [5] KAWANA M, SPUDICH J A, RUPPEL K M. Hypertrophic cardiomyopathy: mutations to mechanisms to therapies[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:975076.
- [6] NAG S, TRIVEDI D V, SARKAR S S, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(6):525-533.
- [7] 赵跃,冯悦,丁筱雪,等.原发性心肌病的分子遗传学特性[J]. *生命科学*, 2014, 26(4):329-339.  
ZHAO Y, FENG Y, DING X X, et al. The molecular genetic characteristics of human primary myocardial disease [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2014, 26(4):329-339.
- [8] WITAYAVANITKUL N, AIT MOU Y, KUSTER D W D, et al. Myocardial infarction-induced N-terminal fragment of cardiac myosin-binding protein C (cMyBP-C) impairs myofilament function in human myocardium[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13):8818-8827.
- [9] GEISTERFER-LORANCE A A, KASS S, TANIGAWA G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation[J]. *Cell*, 1990, 62(5):999-1006.
- [10] MCNAMARA J W, LI A, LAL S, et al. MYBPC3 mutations are associated with a reduced super-relaxed state in

- patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. PLoS One, 2017, 12(6):e0180064.
- [11] TOEPFER C N, WAKIMOTO H, GARFINKEL A C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(476): eaat1199.
- [12] OSLOB J, ANDERSON R, AUBELE D, et al. Pyrimidine-dione compounds:US20210346379[P]. 2021-11-11.
- [13] SPOLADORE R, MARON M S, D'AMATO R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14):1724-1733.
- [14] ZAMPIERI M, ARGIRÒ A, MARCHI A, et al. Mavacamten, a novel therapeutic strategy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(7):79.
- [15] HARTMAN J J, HWEE D T, WANG J Y, et al. Characterization of the cardiac myosin inhibitor CK-3773274: a potential therapeutic approach for hypertrophic cardiomyopathy[J]. Biophys J, 2020, 118(3):596a.
- [16] AWINDA P O, BISHAW Y, WATANABE M, et al. Effects of mavacamten on Ca<sup>2+</sup> sensitivity of contraction as sarcomere length varied in human myocardium[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(24):5609-5621.
- [17] US FDA. DA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition[EB/OL]. (2022-04-29) [2023-04-01]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition>.
- [18] 魏宇, 郭春. Mavacamten (camzyos)[J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(12):980.  
WEI Y, GUO C. Mavacamten (camzyos)[J]. Chin J Med Chem, 2022, 32(12):980.
- [19] GRILLO M P, ERVE J C L, DICK R, et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin[J]. Xenobiotica, 2019, 49(6):718-733.
- [20] GREEN E M, WAKIMOTO H, ANDERSON R L, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. Science, 2016, 351(6273):617-621.
- [21] HEITNER S B, JACOBY D, LESTER S J, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(11):741-748.
- [22] HO C Y, MEALIFFE M E, BACH R G, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(21):2649-2660.
- [23] OLIVOTTO I, OREZIAK A, BARRIALES-VILLA R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396(10253):759-769.
- [24] RADER F, CHOUDHURY L, SABERI S. Updated cumulative results of treatment with mavacamten from the EXPLORER-LTE cohort of the MAVA-LTE study in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [EB/OL]. (2022-04-03) [2023-04-01]. [http://news.sohu.com/a/535108979\\_121124549](http://news.sohu.com/a/535108979_121124549).
- [25] DESAI M Y, OWENS A, GESKE J B, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(2):95-108.
- [26] ARGIRÒ A, ZAMPIERI M, BERTEOTTI M, et al. Emerging medical treatment for hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Clin Med, 2021, 10(5):951.
- [27] CHUANG C, COLLIBEE S, ASHCRAFT L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Med Chem, 2021, 64(19):14142-14152.
- [28] MALIK F I, ROBERTSON L A, ARMAS D R, et al. A phase 1 dose-escalation study of the cardiac myosin inhibitor aficamten in healthy participants[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(8):763-775.
- [29] MARON M S, MASRI A, CHOUDHURY L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(1):34-45.
- [30] MCKEOWN L. REDWOOD-HCM OLE: aficamten improves patient-measured health status[EB/OL]. (2022-10-07) [2023-04-01]. <https://www.163.com/dy/article/HJLMQDN-9053438SI.html>.
- [31] Cytokinetics Incorporated. Cytokinetics announces start of SEQUOIA-HCM, a phase 3 clinical trial of aficamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy[EB/OL]. (2022-02-23) [2023-04-01]. <https://ir.cytokinetics.com/news-releases/news-release-details/cytokinetics-announces-start-sequoia-hcm-phase-3-clinical-trial>.

(收稿日期:2023-04-07 修回日期:2023-09-25)

(编辑:邹丽娟)