

# Mavacamten 特异性治疗肥厚型心肌病的研究进展

杨昭<sup>1</sup> 杨旭明<sup>1</sup> 杜来景<sup>1</sup>

**[摘要]** Mavacamten 是一种小分子肌球蛋白抑制剂,在治疗人类肥厚型心肌病(HCM)的潜在药物的筛选中被发现。Mavacamten 可逆地抑制肌球蛋白与肌动蛋白的结合,抑制肌节力的产生,降低心肌高收缩性。临床试验也进一步证明其可以降低左心室流出道压力,减轻临床症状。现就 Mavacamten 的作用机制、临床价值及最新发现作一综述。

**[关键词]** 肥厚型心肌病;肌球蛋白调节剂;肌球蛋白;药物治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.04.003

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Research progress of Mavacamten in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy

YANG Zhao YANG Xuming DU Laijing

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, 471003, China)

Corresponding author: YANG Xuming, E-mail: 276664103@qq.com

**Summary** Mavacamten is an allosteric inhibitor of sarcomeric myosins identified in a small-molecule screening of potential drugs for the treatment of human hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Mavacamten reversibly inhibits the binding of myosin to actin, inhibits sarcomere force, and reduces myocardial hypercontractility. Clinical trials have further demonstrated that Mavacamten can reduce the left ventricular outflow tract (LOVT) pressure and alleviate the clinical symptoms of HCM. This paper reviews the mechanism of action, clinical application, and prospect of Mavacamten.

**Key words** hypertrophic cardiomyopathy; myosin modulator; myosin; pharmacological treatment

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常染色体显性遗传疾病,数十年前CARDIA 研究报道人群患病率约为 1/500<sup>[1]</sup>,然而将临床表达的 HCM 患者和基因携带者纳入调查后,患病率可能约为 1/200,这表明 HCM 比预计的更加常见<sup>[2]</sup>。HCM 主要病理生理学特征包括心肌高收缩性、舒张功能障碍和左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)梗阻。目前对 HCM 的治疗主要是改善由 LVOT 梗阻引起的临床症状,主要药物包括  $\beta$  受体拮抗剂、非二氢吡啶钙通道阻滞剂和丙吡胺<sup>[3]</sup>。

研究发现 HCM 患者出现心功能不全可能与 3 种机制相关:①心肌肌球蛋白在肌节收缩的化学-机械循环中可用性增加;②肌球蛋白从超级松弛状态(super-relaxed state, SRX)转化为无序松弛状态(disordered relaxed state, DRX)增多<sup>[4]</sup>;③心肌对钙的敏感性增加。近年来越来越多研究发现一种小分子肌球蛋白抑制剂 Mavacamten,也被称为

MYK-461,可以通过影响上述机制特异性的治疗 HCM<sup>[5-6]</sup>。本文就 Mavacamten 治疗 HCM 的作用机制、药代动力学及最新发现作一综述。

### 1 基因突变

HCM 主要是由编码肌节蛋白的 11 个或更多基因的 1400 多个突变引起的<sup>[7]</sup>,超过一半的 HCM 患者中可以发现特定的致病基因的突变<sup>[8]</sup>。其中大多数基因突变是家族独有的<sup>[9]</sup>。多达 5% 的患者至少携带 2 种独立突变<sup>[10]</sup>,还有同时具备 3 个遗传缺陷或者更多基因突变,可能与更严重的临床表型和疾病预后相关<sup>[11]</sup>。HCM 最常见的突变的基因类型为编码心肌肌球蛋白结合蛋白 C(MyB-PC-3)<sup>[12]</sup>,占有突变类型的 40%~50%,还有编码  $\beta$ -心肌肌球蛋白重链(MYH7)等。部分基因错义突变后可能引起 HCM,因为它有利于肌球蛋白处于折叠状态,导致可用肌球蛋白头的增加,从而心肌处于高收缩状态<sup>[13]</sup>。

近年来,多项研究证实 HCM 可能主要是由于肌球蛋白头进入横纹肌,化学-机械循环的可用性增加和肌球蛋白所处平衡状态的转变有关等观点。所以在肌纤维水平研究如何抑制心肌的高收缩性

<sup>1</sup>河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院心血管内科(河南洛阳,471003)  
通信作者:杨旭明, E-mail:276664103@qq.com

是当前 HCM 治疗上很有前景的方向。

Mavacamten 是靶向心肌肌球蛋白的一类首创新药,无论在基础研究还是临床研究中都发现其能够有效抑制肌节力的产生,减轻心肌的高收缩性。

## 2 作用机制

Mavacamten 可以通过抑制 MYH7 突变导致肌球蛋白 ATP 酶活性增加,来减少肌节的收缩力。因为肌节做功是肌球蛋白头产生的力和沿肌动蛋白移动速度共同作用的,而横桥具有 ATP 酶活性,当横桥与肌动蛋白的结合速度变慢,减缓横桥周期,就能使肌球蛋白 ATP 酶周期时间增加可以减少肌节力的生成<sup>[14]</sup>。磷酸盐释放是肌原纤维 ATP 酶的关键限速步骤<sup>[15]</sup>,研究证明 Mavacamten 对心肌肌球蛋白具有半最大抑制浓度(IC50),以剂量依赖的方式明显降低了肌球蛋白 ATP 酶活性,降低单位时间内 Pi 释放的绝对数量从而降低收缩力<sup>[6]</sup>。肌球蛋白是由两条重链和两对轻链组成。分离的头部片段[subfragment-1(S1)]包含肌球蛋白的 ATP 酶和肌动蛋白结合活性<sup>[16]</sup>。在体外试验中证明,Mavacamten 不仅降低单位时间内磷酸盐 Pi 释放,还减少肌球蛋白 S1 头的数量来影响与肌动蛋白的结合<sup>[17]</sup>。

Mavacamten 主要通过稳定  $\beta$ -心肌肌球蛋白的 SRX 发挥作用。肌球蛋白在静息状态处于一种动态平衡:①DRX——开启状态,可与肌动蛋白结合进入横桥周期,快速水解 ATP;②SRX——关闭状态,不能与肌动蛋白结合,缓慢水解 ATP<sup>[12,18]</sup>。当肌球蛋白 DRX 比例高于 SRX 比例,这可能会增加肌节收缩力,导致肌细胞肥大或其他功能改变。其中,研究发现 MyBPC3 基因突变导致的单倍体不足,使心肌肌球蛋白结合蛋白 C(cMYBPC)总表达降低,在 SRX 的不稳定性增加,从而破坏心肌正常的化学-机械循环,增加收缩力并引发病理改变<sup>[19-20]</sup>。

Mavacamten 可以降低心肌对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性<sup>[21]</sup>。HCM 心肌的高收缩性,通常反映为心肌对钙的反应增加(即力对  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性升高),并伴有舒张功能障碍<sup>[7]</sup>。Mavacamten 可以改善 HCM 的小鼠模型 N47K 基因突变导致的等长收缩力增加,同时降低心肌对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性,这可能是因为延缓横桥形成和加速横桥分离。研究发现,2 组转基因小鼠表达心肌肌球蛋白调节轻链(regulatory light chain, RLC)的不同亚型,即野生型(wild-type)RLC 突变和 N47K RLC 突变,0.3  $\mu\text{M}$  浓度的 Mavacamten 可以降低 2 组心肌最大张力的幅度约 25%<sup>[22]</sup>。在 Mavacamten 作用下, $\text{Ca}^{2+}$  对 N47K RLC 的影响可能更大,因为 N47K 突变可能改变心肌肌球蛋白 OFF-ON 的平衡状态,肌钙蛋白和  $\text{Ca}^{2+}$  结合和释放可能受肌球蛋白所处状态的

影响,Mavacamten 可以使肌钙蛋白和  $\text{Ca}^{2+}$  结合和释放的速率增加<sup>[23]</sup>。然而 Mavacamten 并不一定对所有突变类型的 HCM 有效。

## 3 药代动力学

Mavacamten 血浆清除率低,分布容积高,终末消除半衰期时间长。在 Mavacamten 的体外及体内实验中,以小鼠、大鼠、狗、猴为研究对象,其中小鼠、大鼠和猴子的血浆清除率为 7%~10%,小鼠的分布容积为 3.8 L/kg,猴子为 10.6 L/kg。口服 Mavacamten 后,其终末消除半衰期在 4.8~161 h,最大药物浓度在 0.3~0.7 h。在人肝细胞中,Mavacamten 的药物-药物相互作用风险最小。利用模型预测该药物在人体内的血浆清除率、分布体积和半衰期分别为 0.51  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、9.5 L/kg 和 9 d<sup>[24]</sup>。

Mavacamten 可以使肥厚的心肌收缩力迅速下降并缓解 LVOT 的压力。在猫 HCM 模型中,Mavacamten 的血药浓度与心肌收缩分数和 LVOT 的压力梯度呈负相关,即血药浓度每增加 100 ng/mL,收缩分数下降 4.9%,压力梯度降低 11%(2.3 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)<sup>[25]</sup>。

在临床试验中,Mavacamten 的平均消除半衰期约为 8 d,在仅应用 Mavacamten 药物组,当其血药浓度  $\geq 350$  ng/mL 时,患者合并严重的 LVOT 梗阻现象极少,但当血药浓度  $< 300$  ng/mL 时,仍有部分患者 LVOT 梗阻程度不低。当浓度进一步升高,有可能降低心脏收缩功能,比如血药浓度维持 695~1500 ng/mL,34%~49%的患者会出现不同程度的左室射血分数(LVEF)值下降<sup>[26]</sup>。血清 NT-proBNP 与 Mavacamten 有显著负相关的剂量依赖性。Mavacamten 具有良好的口服生物利用度,在血药浓度 200 ng/mL 组,口服给药 4 周后可达到 200 ng/mL,4 周内 NT-proBNP 值降低,第 4~16 周,以 5 mg/d 剂量给药,结果发现 NT-proBNP 进一步下降,且呈现剂量依赖效应<sup>[27]</sup>。

## 4 临床研究

PIONEER-HCM 是一项前瞻性、II 期、多中心、开放标签的研究,主要是为了探讨其药代动力学和药效学,评估安全性和耐受性。研究纳入 21 例有症状的梗阻性肥厚型心肌病(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM)患者,将其分为 A 组和 B 组,2 组分别接受不同剂量的 Mavacamten 治疗,为期 12 周的治疗期和 4 周的治疗后期。研究证明 Mavacamten 可以迅速显著降低 LVOT 梯度,但该研究的安慰剂对试验结果的影响无法被准确评价<sup>[28]</sup>。Mavacamten 最佳剂量范围以及与  $\beta$  受体阻滞剂同时使用对患者的影响如何,这些都可以作为后续研究的方向。

MAVERICK-HCM 是一项多中心、双盲、安慰

剂对照、剂量范围Ⅱ期研究,共有 59 例有症状的非梗阻性肥厚型心肌病(the nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy, nHCM)患者被随机分组,分别为 200 ng/mL 组(19 例)、500 ng/mL 组(21 例)和安慰剂组(19 例)。研究发现大多数有症状性 nHCM 的受试者对 Mavacamten 耐受性良好。此外, Mavacamten 与血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和高灵敏度的肌钙蛋白(Hs-cTnI)的显著降低相关<sup>[27]</sup>。研究发现,血清 NT-proBNP 是 HCM 发病率和死亡率的独立预测因子, Hs-cTnI 是 HCM 预后的重要预测因子<sup>[29-30]</sup>。研究中 Mavacamten 组患者的 NT-proBNP 和 Hs-cTnI 降低明显,也证实上述结论。但由于样本量有限,以上述 2 个因子评估 Mavacamten 对改善 HCM 患者的预后尚不确定,仍需要更多可靠的临床数据加以验证。

EXPLORER-HCM 是一项随机、安慰剂对照、双盲的前瞻性Ⅲ期临床试验研究,主要是进行 Mavacamten 疗效和安全性评价。研究纳入 251 例患者,利用盲法进行 1:1 随机分配,接受 1 次/d 口服治疗(开始剂量 5 mg)或安慰剂 30 周(治疗结束)。结果发现 Mavacamten 组在所有主要和次要终点均优于安慰剂组,也证明 Mavacamten 可以提高患者的运动能力,降低 LOVT 压力梯度,降低心功能 NYHA 等级,改善患者预后等<sup>[31]</sup>。

在 EXPLORER-HCM 基础上, Saber 等<sup>[32]</sup>利用心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)评价 Mavacamten 对心脏结构和功能的影响。研究纳入 35 例患者并随机化分配。使用 1.5 或 3.0T 系统进行 CMR 成像,研究的主要终点是 30 周内的左室质量指数(LV mass index, LVMI)的变化,探索终点包括细胞肥大、左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)、最大左室壁厚度(maximum LV wall thickness, LVWTmax)等。研究发现 Mavacamten 组 LVMI 降低幅度大于安慰剂组[分别为 17.4(12.1) g/m<sup>2</sup> 和 1.6(7.4) g/m<sup>2</sup>], 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且 2 组 LAVI 的降低幅度差异亦有统计学意义( $P < 0.01$ ),同时平均(SD)绝对细胞内心肌质量指数、LVWTmax 均有不同幅度的降低。虽然 Mavacamten 组 LVEF 值轻度下降,但 2 组在 30 周内 LVEF 依然保持正常水平。研究表明 Mavacamten 对 HCM 患者心脏结构和功能的影响是有利的,有望能够延缓 HCM 疾病的进展。

Mavacamten 可以有效地降低心肌收缩力,减少 LVOT 压力,改善临床症状,那么通过 Mavacamten 治疗能否减轻甚至逆转严重的 LVOT 梗阻情况,或者避免患者行室间隔切除术等手术治疗? 正在进行的 VALOR-HCM 研究,是一项多

中心Ⅲ期、双盲的随机对照试验。研究人群为近 100 例有症状的 oHCM 患者。VALOR-HCM 将主要探讨为期 16 周的 Mavacamten 治疗能否降低患者对室间隔减容治疗(septal reduction therapy, SRT)的需求<sup>[33]</sup>。

## 5 不良事件

Mavacamten 的不良反应总体可耐受。这些不良反应中 76%~80%为轻度,19%~21%为中度,主要表现为 LVEF 降低、心房颤动(房颤)、室性心动过速、心绞痛、头痛、头晕、恶心、疲劳、呼吸困难、上呼吸道感染、尿路感染、皮疹等。Mavacamten 的严重不良事件主要是 LVEF 值低于 50%、阵发性室性心动过速、房颤、晕厥、应激性心肌病、收缩功能障碍等。在 MAVERICK-HCM 研究进行到 11~12 周时,有 5 例受试者行超声心动图提示 LVEF 值下降至 38%~45%<sup>[26]</sup>。在 EXPLORER-HCM 为期 30 周的研究中,也有 5 例受试者因为 LVEF 值下降至 35%~49%而停药。但是 LVEF 下降为暂时性的,受试者在停药数周后 LVEF 可以恢复至患者原有水平。在治疗期间,每组在起始、12 周、26 周监测到的阵发性室性心动过速患者数量基本相同,但安慰剂组患者阵发性室性心动过速的发作次数是 Mavacamten 组的 1.5~2.0 倍<sup>[31]</sup>。HCM 患者临床症状不尽相同,少数可出现房颤、心力衰竭和血栓栓塞等,这表明 HCM 可能是诱发房颤的重要因素之一。PIONEER-HCM 研究中有 1 例阵发性房颤的患者在用药 2 周后出现持续性房颤,随后进行电复律治疗房颤,同时不能排除其余 3 例患者房颤与 Mavacamten 完全无关系<sup>[28]</sup>。HCM 患者房颤与 Mavacamten 治疗有无相关性尚不清楚。

综上,目前研究得出 Mavacamten 的耐受性良好。由于目前纳入研究的人数有限, Mavacamten 的耐受性和安全性,尤其是药物与患者自身合并房颤发作的关系仍需要进一步探讨。

## 6 结论

肌球蛋白抑制剂 Mavacamten,作为 HCM 治疗首创一类新药,其疗效在临床前研究和临床研究中都得到认可。Mavacamten 可以改善临床症状,降低心肌收缩力,减轻 LVOT 压力等。期待未来更多更大的临床试验为 Mavacamten 的疗效提供可靠依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults[J]. Circulation, 1995, 92(4):785-789.
- [2] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspec-

- tives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12):1249-1254.
- [3] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2020, 142(25):e558-e631.
- [4] Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(5):701-717.
- [5] Alsulami K, Marston S. Small Molecules acting on Myofilaments as Treatments for Heart and Skeletal Muscle Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24).
- [6] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. *Science*, 2016, 351(6273):617-621.
- [7] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2013, 381(9862):242-255.
- [8] Force T, Bonow RO, Houser SR, et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *Circulation*, 2010, 122(11):1130-1133.
- [9] Landstrom AP, Weisleder N, Batalden KB, et al. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6):1026-1035.
- [10] Ingles J, Doolan A, Chiu C, et al. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counseling[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(10):e59.
- [11] Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14):1444-1453.
- [12] 林丽容, 卢荔红, 胡雪群, 等. 家族性肥厚型心肌病 MYBPC3 基因变异及其临床表型分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(6):557-560.
- [13] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human  $\beta$ -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(35):E8143-E8152.
- [14] Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases[J]. *Biophys J*, 2014, 106(6):1236-1249.
- [15] Lionne C, Brune M, Webb MR, et al. Time resolved measurements show that phosphate release is the rate limiting step on myofibrillar ATPases [J]. *FEBS Lett*, 1995, 364(1):59-62.
- [16] Toyoshima YY, Kron SJ, McNally EM, et al. Myosin subfragment-1 is sufficient to move actin filaments in vitro[J]. *Nature*, 1987, 328(6130):536-539.
- [17] Scellini B, Piroddi N, Dente M, et al. Mavacamten has a differential impact on force generation in myofibrils from rabbit psoas and human cardiac muscle [J]. *J Gen Physiol*, 2021, 153(7).
- [18] Nag S, Trivedi DV. To lie or not to lie: Super-relaxing with myosins[J]. *Elife*, 2021, 10:e63703.
- [19] Nelson SR, Li A, Beck-Previs S, et al. Imaging ATP Consumption in Resting Skeletal Muscle: One Molecule at a Time [J]. *Biophys J*, 2020, 119(6):1050-1055.
- [20] Mamidi R, Li J, Doh CY, et al. Impact of the Myosin Modulator Mavacamten on Force Generation and Cross-Bridge Behavior in a Murine Model of Hypercontractility [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(17):e009627.
- [21] Awinda PO, Bishaw Y, Watanabe M, et al. Effects of mavacamten on  $Ca^{2+}$  sensitivity of contraction as sarcomere length varied in human myocardium [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(24):5609-5621.
- [22] Awinda PO, Watanabe M, Bishaw Y, et al. Mavacamten decreases maximal force and  $Ca^{2+}$  sensitivity in the N47K-myosin regulatory light chain mouse model of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(2):H881-H890.
- [23] Sparrow AJ, Sievert K, Patel S, et al. Measurement of Myofilament-Localized Calcium Dynamics in Adult Cardiomyocytes and the Effect of Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8):1228-1239.
- [24] Grillo MP, Erve J, 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.
- [25] Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0168407.
- [26] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(11):741-748.
- [27] Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2649-2660.

# 射血分数保留的心力衰竭研究新进展

张班<sup>1</sup> 刘晓刚<sup>1</sup> 胡立群<sup>1</sup>

**[摘要]** 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者通常有多种合并症,包括高血压、糖尿病、肥胖等。随着人口老龄化,其在心力衰竭(心衰)中所占比例正逐年升高。由于治疗缺乏循证医学证据支持以及 HFpEF 功能和结构受损的多样性,与射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)相比, HFpEF 的非心血管死亡发生率相对较高。因此,寻找 HFpEF 新的治疗方法已成为当前心衰研究领域的热点。近年来,一些研究取得了新的进展,本文就 HFpEF 的病理生理机制、诊断、最新药物治疗作一综述。

**[关键词]** 心力衰竭; 药物治疗; 射血分数保留

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.04.004

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

## New progress in the study of heart failure with preserved ejection fraction

ZHANG Ban LIU Xiaogang HU Liqun

(Department of Cardiology, Wuhan Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: HU Liqun, E-mail: hlqdoctor@163.com

**Summary** Patients with heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF) usually have a variety of comorbidities, including hypertension, diabetes, and obesity. With the aging of the population, the proportion of HFpEF in the whole heart failure patients is increasing year by year. Due to the lack of evidence-based medical therapy support and the diversity of HFpEF's functional and structural impairments, the incidence of non-cardiovascular death in HFpEF is relatively higher than that of heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF). Therefore, finding new treatments for HFpEF has become a hot spot in the current heart failure research field. In recent years, several studies have achieved new progress. This review summarized the pathophysiological mechanism, diagnosis, and latest drug therapies of HFpEF.

**Key words** heart failure; drug therapy; ejection fraction preserved

心力衰竭(心衰)不是一种特定的疾病,而是一种具有不同病因和病理生理的临床综合征<sup>[1]</sup>。高达一半的心衰患者为射血分数保留的心衰(HFpEF),与射血分数降低的心衰(HFrEF)患者相比, HFpEF 患者通常年龄较大,多以女性为主,往往合

并高血压、心房颤动、糖尿病、肾脏疾病和肥胖等<sup>[2]</sup>。HFpEF 患者住院风险与 HFrEF 相似,而非心血管死亡发生率高于 HFrEF<sup>[2]</sup>。关于 HFrEF 的治疗,传统心衰治疗药物  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)以及醛固酮受体拮抗剂均已获得国内外指南推荐<sup>[3-4]</sup>,然而,针对当前 HFpEF 的治疗,仍然缺乏循证医学支持<sup>[2]</sup>。这可能与 HFpEF 发病

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属武汉普爱医院心血管内科(武汉,430030)  
通信作者:胡立群, E-mail: hlqdoctor@163.com

- [28] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A clinical trial[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(11):741-748.
- [29] Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(24):2456-2460.
- [30] Seydelmann N, Liu D, Krämer J, et al. High-sensitivity troponin: A clinical blood biomarker for staging cardiomyopathy in Fabry disease[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6).
- [31] Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hyper-

- trophy cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 396(10253):759-769.
- [32] Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis[J]. Circulation, 2021, 143(6):606-608.
- [33] Desai MY, Wolski K, Owens A, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy[J]. Am Heart J, 2021, 239:80-89.
- (收稿日期:2021-07-08)