

• 继续教育 •

Aficamten 在肥厚型心肌病中的临床研究进展

李春燕¹ 唐宇靖¹ 汪祥勇² 刘剑雄^{1,2}

[摘要] 肥厚型心肌病患者左心室流出道梗阻会增加不良结局的风险,疾病进展可能会出现严重的运动受限、心律失常和过早死亡。Aficamten 是一种新型心脏肌球蛋白抑制剂,aficamten 可抑制心脏肌节的过度收缩,改善肥厚型心肌病患者的心室肥厚,减轻左室流出道梗阻,进而改善心脏功能。本文主要阐述心脏肌球蛋白抑制剂 aficamten 在肥厚型心肌病防治方面的最新研究进展,为肥厚型心肌病的治疗提供新思路。

[关键词] Aficamten;CK-274;肌球蛋白抑制剂;肥厚型心肌病

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.11.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Progress of clinical study of aficamten in hypertrophic cardiomyopathy

LI Chunyan¹ TANG Yujing¹ WANG Xiangyong² LIU Jianxiong^{1,2}

(¹Zunyi Medical University Graduate School, Zunyi, Guizhou, 563003, China; ²Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital)

Corresponding author: LIU Jianxiong, E-mail: steven.ljx@vip.163.com

Abstract The presence of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy increases the risk of adverse outcomes. Disease progression may result in severe exercise limitation, cardiac arrhythmias, and premature death. Aficamten(CK-274) is a cardiac myosin inhibitor. Aficamten inhibits excessive contraction of cardiac muscle segments, improves ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, reduces left ventricular outflow tract obstruction, and thus improves cardiac function. The latest research progress of cardiac myosin inhibitor aficamten in the prevention and treatment of hypertrophic cardiomyopathy is described in the paper, which provides new ideas for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy.

Key words aficamten; CK-274; myosin inhibitors; hypertrophic cardiomyopathy

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种遗传性心肌病,通常以心室壁异常增厚为主要特征,从而导致每搏输出量减少,心输出量下降^[1]。HCM 是常染色体显性遗传,30%~60%的成人 HCM 是由编码心脏肌节粗细肌丝成分的基因变异引起的^[2-3]。编码肌节蛋白的基因变异占遗传性 HCM 的大部分,MYH7 和 MYBPC3 的基因突变约占家族性 HCM 患者基因变异的一半^[4-5]。据估计,每 1 000 人中就有 2 人携带增加 HCM 易感性的基因突变^[6]。大约 2/3 的 HCM 患者发展为梗阻性 HCM(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM),其中不对称的室间隔肥厚导致左心室射出的血流受阻,并导致左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)压力梯度增加^[7]。目前 HCM 药物治疗包括 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、抗心律失常药物和抗

凝剂以防止血栓形成等^[7]。治疗症状性 HCM 的外科手术包括室间隔切除术、酒精室间隔消融术、起搏器植入、除颤植入、心脏移植等^[7]。目前对于 HCM 的治疗仅限于缓解临床症状,并不能治疗疾病的根本病因,即心肌肌节的过度收缩。近年来,对于心脏肌球蛋白抑制剂的研发正在进行临床试验,围绕新药物选择及 HCM 患者是否受益于此类药物仍存在争议。

心肌肌节的过度收缩可能是遗传性 HCM 病理性肥大和纤维化必经的过程^[8]。随着治疗方式和手术技术的发展,与 HCM 相关的病死率已显著降低,从每年约 6% 降至每年 0.5%^[9]。尽管总病死率有所下降,但其并发症仍然加重了疾病负担。Aficamten(CK-274)是一种新型的心肌肌球蛋白抑制剂,目前有研究表明,aficamten 可抑制心肌过度收缩,改善流出道梗阻^[10]。本综述阐述 aficamten 在 HCM 防治中的临床研究进展及可能机制,为 HCM 临床治疗提供新思路。

¹遵义医科大学研究生院(贵州遵义,563003)

²成都市第二人民医院心血管内科

通信作者:刘剑雄,E-mail:steven.ljx@vip.163.com

1 HCM 中肌球蛋白调节机制

肌球蛋白是一种运动蛋白,可将 ATP 水解的化学能转化为肌肉收缩所需的机械能^[11]。在正常心脏中,肌球蛋白在两种状态之间平衡转换:一种状态是开放式结构,具有高 ATP 酶活性,可用于肌动蛋白横桥形成;另一种是折返或超松弛(SRX)状态,其特征是 ATP 酶活性低,不能与肌动蛋白丝相互作用^[12]。因此,一方面,肌节产生的力取决于开放头肌球蛋白的比例和肌球蛋白-肌动蛋白横桥相互作用的数量;另一方面,肌球蛋白 SRX 被认为对心肌的长期和可持续表现至关重要^[12]。在任何特定的心动周期,只有一小部分肌球蛋白头参与收缩,维持 SRX 状态对于维持心肌细胞内的收缩和能量平衡至关重要,可以在心肌应激期间降低代谢率^[12-13]。在 HCM 心脏中,肌球蛋白 SRX 失调被认为是病理生理学的主要驱动因素,因为致突变会增加开放头肌球蛋白的数量并促进横桥的相互作用。HCM 的基因突变增强了心肌收缩能力和肌丝 Ca^{2+} 敏感性,并损害心肌细胞能量学,这种现象导致了肥大、超动力收缩、力产生的能量消耗增加和纤维化的发展^[14-17]。因此重点是确定能够与 β 肌球蛋白的催化结构域结合的小分子,从而有利于 SRX 构象并改变可与肌动蛋白结合相互作用的肌球蛋白分子的数量。目前已经开发了两种肌球蛋白抑制剂 mavacamten 和 aficamten,并成功应用于临床试验^[10,18]。

2 Aficamten 在 HCM 中的作用机制

心脏收缩是由 ATP 驱动的 2 种肌纤维蛋白——肌球蛋白和肌动蛋白之间的分子相互作用引起的。然而,需要一组额外的心肌细胞蛋白的协同作用来协调收缩过程,这被称为兴奋-收缩耦合。在每次心跳期间,细胞膜表面的电刺激引起细胞质 Ca^{2+} 浓度的瞬时升高,该信号通过肌球蛋白马达来控制力的产生^[19]。由此可见,心脏收缩的幅度和时间过程是细胞内 Ca^{2+} 瞬变的功能。因此,许多具有不同分子作用机制的药物已被用于增强细胞内的 Ca^{2+} 瞬态,从而对抗收缩功能障碍。然而,由于细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加与心肌需氧量之间的紧密联系,上述经典的正性肌力方法的临床适用性受到影响。因此,为避免在调节心脏收缩力时改变细胞内 Ca^{2+} 浓度,针对更远端的靶点寻求新的药理策略。但是,在没有细胞内 Ca^{2+} 浓度变化的情况下,心脏肌球蛋白的抑制也会发生,因此对心肌能量没有不利影响^[19]。心肌蛋白抑制剂是一类针对左心室过度收缩的新型特异性疗法。心脏收缩力由肌球蛋白介导,肌球蛋白是一种含有 ATP 酶的运动蛋白,可水解 ATP 以形成肌动蛋白-肌球蛋白横桥^[20]。这一过程最终导致了肌节缩短和肌肉收缩。在 HCM 中,大多数致病遗传变异导致肌动蛋

白-肌球蛋白横桥形成增加,从而导致超动态收缩^[21]。MYH7(心肌 B-肌球蛋白重链)是心脏中表达的主要肌球蛋白亚型,MYBPC(肌球蛋白结合蛋白 C)是心脏收缩的调节剂^[22]。编码这些和其他肌球蛋白的基因变异会导致肌球蛋白在心脏周期中的参与增加和过度收缩。

Mavacamten 是心脏 β 肌球蛋白 ATP 酶的一类首创变构抑制剂,能够降低肌动蛋白-肌球蛋白的亲合力,从而使 SRX 状态下的肌球蛋白头恢复正常/准正常数量,并减少过多的肌动蛋白-肌球蛋白横桥的数量^[23-26]。Aficamten (CK-3773274,简称 CK-274)是一种正在研究中的心肌肌球蛋白的小分子选择性抑制剂,其作用机制与 mavacamten 相似,但其与不同的变构位点结合,半衰期较短,是在进行广泛的化学优化后发现的^[19,27-28]。Aficamten 减少了每个心动周期中活跃的肌动蛋白-肌球蛋白横桥的数量,从而抑制了心肌的过度收缩。在临床前模型中,aficamten 通过直接与心脏肌球蛋白在一个独特的、有选择性变构结合位部位结合,从而阻止肌球蛋白进入产力状态,降低心肌收缩性,且抑制收缩力是在不破坏心肌细胞 Ca^{2+} 调节的情况下实现的^[19]。临床前体内研究表明,aficamten 以剂量和暴露依赖性的方式降低大鼠和狗以及 R403Q 小鼠 HCM 模型的心室收缩力^[19]。尽管 mavacamten 和 aficamten 都是心肌肌球蛋白抑制剂,但 aficamten 的临床前特征在某些方面不同于 mavacamten。Mavacamten 需要 6 周才能达到稳定状态,并且停药后其药理作用可以延长^[29-30]。对于 aficamten,临床前特征表明,aficamten 在人体内的半衰期可实现每日 1 次给药,在 2 周内达到稳定血浆浓度,并在减量或停药后可恢复。在大鼠和狗身上进行的研究表明,aficamten 的暴露-反应关系比 mavacamten 小约 1/3^[19]。对于单独滴定生效的一类药物,暴露-反应关系的 PK 和陡峭度是重要的特性,药代动力学与生效/失效的时间有关,暴露-反应关系与随着剂量增加而生效有关。Aficamten 的特性可能在功效、安全性和易用性方面对患者产生益处,因此被推进到人类中^[19]。

3 Aficamten 在 HCM 中的临床研究

Malik 等^[10]报道了一项 REDWOOD-HCM 1 期研究,该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的首次人体研究,使用了第 2 代心脏肌球蛋白抑制剂药物 aficamten,于 2018 年 11 月 8 日—2020 年 1 月 3 日进行,对 aficamten 的安全性、药代动力学和药效学特征进行了测试,同时也关注了食物摄入或 CYP2D6(一种细胞色素 P450 混合功能氧化酶)不良代谢物表型的潜在干扰作用^[10]。纳入对象为健康成年人,接受单次递增剂量或多次递增剂量的 aficamten 或安慰剂,单次口服 aficamten 的剂量高

达 50 mg,或每天口服两次 aficamten,每次 10 mg,可使左心室射血分数(LVEF)小幅降低^[10]。研究结果显示,aficamten 在健康参与者中耐受性良好,与临床前数据类似,没有观察到实质性的 CYP 诱导或抑制。这项研究的结果扩展并证实了早期的研究,从而为 aficamten 在人类中的安全应用带来了希望^[10]。

REDWOOD-HCM(aficamten 对流出道梗阻性 HCM 患者给药的随机评估)Ⅱ期研究是一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲、剂量发现的临床试验^[31]。该研究纳入对象为 41 例接受背景药物治疗的有症状的 oHCM 患者,随机分为 aficamten 5 mg 滴定至 15 mg 组(队列 1)、aficamten 10 mg 滴定至 30 mg 组(队列 2)或安慰剂组。主要终点是确定 aficamten 的安全性和耐受性。研究结果显示,治疗 10 周后,与安慰剂组相比,两个治疗组的平均静息和 Valsalva 后 LVOT 梯度相较基线均有明显下降,大多数接受 aficamten 治疗的患者静息 LVOT 压差 < 30 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和 Valsalva 后梯度 < 50 mmHg(队列 1 为 78.6%,队列 2 为 92.9%,安慰剂组为 7.7%),而平均左心室射血分数(LVEF)仅有小幅度降低,且没有因 LVEF 降低至 50% 以下而中断剂量^[31]。LVOT 的降低是剂量依赖性的,发生在开始治疗的两周内,并在开始剂量滴定的 2~6 周内达到高峰^[31]。此外,与安慰剂组相比,aficamten 的两组均显示氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平大幅下降,NYHA 分级也比基线提高了 1 级及以上。Aficamten 治疗耐受性良好,治疗组之间的不良事件发生率相似^[31]。

随后,REDWOOD-HCM 队列 3 研究评估了 aficamten 与 disopyramide(丙吡胺)共同使用对 oHCM 的影响^[32]。结果显示,大多数患者的平均静息 LVOT 梯度和 Valsalva 后 LVOT 梯度显著降低,NYHA 分级也得到改善,LVEF 均不低于预先设定的安全阈值(50%),aficamten 的安全性和耐受性与 REDWOOD-HCM 的既往结果一致^[32]。

REDWOOD-HCM OLE 研究是一项开放标签的扩展临床试验,旨在评估先前加入 REDWOOD-HCM 的患者使用 aficamten 的长期安全性和耐受性,目前正在进行中^[28]。基于这些有希望的结果,Ⅲ期 SEQUOIA-HCM(aficamten 在 HCM 中的安全性、有效性和梗阻影响的定量理解)是一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲临床试验,已于 2022 年 2 月开始招募,预计招募 270 例患者^[30]。主要终点为峰值摄氧量(pVO_2)从基线水平到第 24 周的变化,次要终点包括患者生活质量的变化(KCCQ 评分)、Valsalva 后 LVOT 梯度变化。

4 结语

HCM 的治疗领域在过去 5~10 年中得到了迅速发展,多种新型疗法正在研究中,包括利用可工程化的人类蛋白质和细胞以准确研究 HCM 致病突变的影响等。肌球蛋白抑制剂将是第 1 类用于治疗 HCM 的药物,其既具有强大的临床试验证据,又能针对 HCM 发病的基本机制,随着对 HCM 遗传学和基本机制更多的了解,肌球蛋白抑制剂在 HCM 中的成功应用为寻找其他直接针对靶向肌节的新药打开了大门。第 1 代肌球蛋白抑制剂 mavacamten 已于 2022 年 4 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 oHCM 和 NYHA Ⅱ~Ⅲ级的成年患者,新一代肌球蛋白抑制剂 aficamten 正在进行Ⅲ期临床试验,且未来有希望投入 HCM 的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 749-770.
- [2] Sherrid MV. Drug therapy for hypertrophic cardiomyopathy: physiology and practice[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2016, 12(1): 52-65.
- [3] Makavos G, Kairis C, Tselegkidi ME, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4): 439-459.
- [4] Muresan ID, Agoston-Coldea L. Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5): 1023-1036.
- [5] Medical Masterclass contributors, Firth J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(1): 61-63.
- [6] 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.
- [7] Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 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) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39): 2733-2779.
- [8] 吴明星, 黄泽旭, 慕家盛, 等. 肥厚型心肌病节段性心肌纤维化与微循环障碍之间的关系研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9): 840-846.
- [9] Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive

- Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(12):1399-1409.
- [10] Malik FI, Robertson LA, Armas DR, 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.
- [11] Krendel M, Mooseker MS. Myosins: tails (and heads) of functional diversity [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2005, 20:239-251.
- [12] Schmid M, Toepfer CN. Cardiac myosin super relaxation (SRX): a perspective on fundamental biology, human disease and therapeutics [J]. *Biol Open*, 2021, 10(2):bio057646.
- [13] Marcucci L, Washio T, Yanagida T. Proposed mechanism for the length dependence of the force developed in maximally activated muscles [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1317.
- [14] Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, et al. Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, 18(4):169-179.
- [15] Ferrantini C, Belus A, Piroddi N, et al. Mechanical and energetic consequences of HCM-causing mutations [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2009, 2(4):441-451.
- [16] Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(5):701-717.
- [17] Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2020, 141(10):828-842.
- [18] Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10253):759-769.
- [19] 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.
- [20] Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2020, 141(10):828-842.
- [21] 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.
- [22] García-Giustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain [J]. *Heart*, 2015, 101(13):1047-1053.
- [23] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -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.
- [24] Kawas RF, Anderson RL, Ingle S, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40):16571-16577.
- [25] Tuohy CV, Kaul S, Song HK, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2):228-240.
- [26] 杨昭, 杨旭明, 杜来景. Mavacamten 特异性治疗肥厚型心肌病的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4):267-271.
- [27] Hwee DT, Wu YS, Cremin P, et al. The cardiac myosin inhibitor, CK-3773274, reduces contractility in the R403q mouse model of hypertrophic cardiomyopathy [EB/OL]. *Circ Res*, 2019, 125:A615.
- [28] Argirò A, Zampieri M, Berteotti M, et al. Emerging Medical Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5):951.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Maron MS, 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.
- [32] Owens AT, Masri A, Abraham TP, et al. Aficamten for drug-refractory severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients receiving disopyramide: REDWOOD-HCM Cohort 3 [J]. *J Card Fail*, 2023; S1071-9164(23)00261-0.

(收稿日期:2022-11-21)