

aficamten 治疗肥厚型心肌病研究进展

焦哲豪 吴铿

(广东医科大学附属东莞第一医院, 广东 东莞 523000)

【摘要】 aficamten 是一种新型的心肌肌球蛋白抑制剂, 可通过降低肥厚型心肌病患者的心肌收缩能力以及改善其舒张功能, 从而安全地降低左心室流出道压差, 进而改善肥厚型心肌病患者的心力衰竭症状。2022 年, aficamten 获得了国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局的突破性治疗称号, 与上一代心肌肌球蛋白抑制剂 mavacamten 相比, aficamten 具有更短的的血浆半衰期和更少的药物相互作用。现基于已完成和正在进行的临床试验数据, 对 aficamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展进行综述。

【关键词】 aficamten; 肥厚型心肌病; 肌球蛋白

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 07. 003

Aficamten in Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

JIAO Zhehao, WU Keng

(The First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan 523000, Guangdong, China)

【Abstract】 Aficamten is a novel myocardial myosin inhibitor that safely reduces left ventricular outflow tract pressure by reducing cardiac contractility and improving diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy, thereby improving symptoms of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. In 2022, aficamten received Breakthrough Therapy Designation from National Medical Products Administration and U. S. Food and Drug Administration for having a shorter plasma half-life and fewer drug interactions than the previous generation myocardial myosin inhibitor mavacamten. Based on data from completed and ongoing clinical trials, this paper reviews the progress of aficamten in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy.

【Keywords】 Aficamten; Hypertrophic cardiomyopathy; Myosin

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种常染色体显性遗传性心血管疾病, 可导致肌原纤维和肌细胞结构异常, 使左心室壁异常增厚, 从而限制心输出量, 引发一系列心力衰竭症状^[1]。HCM 还是一种异质性疾病, 具有多种不同的致病基因突变和表达, 可导致不同的临床表现^[2]。

HCM 首次发现的突变是心肌 β -肌球蛋白重链基因 (MYH7) 中的 R403Q^[3]。在已报道的 HCM 的基因突变中, 约 35% 发生在人心肌 β -肌球蛋白中, 另外 35% 发生在心肌肌球蛋白结合蛋白 C 中, 其余的突变主要发生在肌钙蛋白和原肌球蛋白中^[4]。HCM 患者的心肌 β -肌球蛋白的突变通过诱导心肌肌节的过度收缩, 导致心脏病理性肥大、心肌纤维化和肌丝紊乱^[4]。

HCM 最早的表现是收缩功能受损或收缩功能亢进^[5]。对于过度收缩如何参与 HCM 的发病机制, 目前存在多种不同的观点。现有的指南对 HCM 的治疗

主要是负性肌力药物, 如 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等; 或非药物治疗, 如植入型心律转复除颤器或室间隔减容术^[6]。然而这些治疗是对症治疗, 并不针对 HCM 的病理机制。直接抑制心肌肌节收缩被认为是治疗 HCM 的一种可行的方法。aficamten 是一种新型的心肌肌球蛋白抑制剂, 目前被认为可能成为治疗 HCM 的有效药物。

1 aficamten 的作用机制

心肌 β -肌球蛋白变异通常是引起 HCM 的主要原因, 肌球蛋白通过与肌节内的肌动蛋白细丝相互作用, 将 ATP 水解物中的化学能转化为机械运动, 是心肌收缩能力的主要来源。因此, 更多肌球蛋白参与收缩周期或某些基因突变使肌球蛋白的相互作用变得更强, 均可能导致 HCM^[7]。

肌球蛋白一般有 3 种状态, 包括肌动蛋白激活、无序松弛状态 (disordered relaxed state, DRX) 和超松弛状态 (super relaxed state, SRX)^[8]。SRX 的特征是相对于

基金项目: 国家自然科学基金 (81670348)

通信作者: 吴铿, E-mail: 13702870906@163.com

其他状态的肌球蛋白,SRX 的肌球蛋白 ATP 酶活性超低,肌球蛋白不能与肌动蛋白相互作用,呈“OFF”状态,也不参与肌肉的收缩。而处于 DRX 的肌球蛋白不与粗丝相互作用,但会在细丝激活时与肌动蛋白结合,与肌动蛋白相互作用呈“ON”状态^[8]。有研究^[9]指出,肌球蛋白 SRX/DRX 的比例改变、肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成过多促进了心肌细胞收缩亢进,从而导致心肌肥厚,这可能是 HCM 患者发病的重要因素。

aficamten 是由 Cytokinetics 公司开发的新一代心肌肌球蛋白抑制剂,可抑制磷酸盐释放并维持肌球蛋白分子中的 SRX,恢复肌球蛋白 SRX 和 DRX 的平衡,减少肌球蛋白-肌动蛋白横桥数量,从而减轻心肌细胞收缩亢进,改善心肌舒张功能及能量代谢^[8]。

2 临床研究

2.1 I 期临床试验

这是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,目的是研究 aficamten 在健康成年人中的安全性、耐受性、药代动力学特征和药理活性范围^[10]。该研究使用超声心动图检查了 aficamten 对受试者产生的反应,并量化了其心脏功能的影响。研究证明 aficamten 的人体血浆半衰期适合 1 次/d 的剂量,并在 2 周内达到稳定状态,并且无显著的药物相互作用。研究确定了健康受试者可耐受的 aficamten 有效剂量,可作为下一步研究 HCM 患者的起始剂量。研究表明安全性和耐受性良好的药理活性剂量是单次剂量 50 mg 或每日剂量 10 mg,连续给药 14 d 或 17 d。

综上所述,这些第 1 阶段的数据表明,aficamten 的临床前试验结果可向临床试验转化,并值得进一步的临床评估。

2.2 II 期临床试验

REDWOOD-HCM 研究 (NCT04219826)^[11] 是一项 II 期、多中心、随机、安慰剂对照的双盲试验,目的在于评估 aficamten 治疗梗阻性 HCM 的安全性和有效性。这项研究在 30 个学术中心进行,招募了 41 例参与者,随机分成两组,分别接受递增剂量的 aficamten 治疗。

该研究^[11]将符合条件的患者随机分为两组,队列 1 参与者接受 5、10、15 mg aficamten 递增给药,队列 2 给予 10、20、30 mg aficamten 递增给药,疗程均为 10 周。安慰剂对照组由来自队列 1 和队列 2 的参与者组成,接受 10 周的安慰剂治疗。所有参与者在治疗结束 2 周后接受超声心动图、实验室检测(包括血清药物浓度)和临床评估。该研究的主要目的是根据不良事件、严重不良事件和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50% 的发生率,确定不同剂量

aficamten 的安全性和耐受性;次要目的包括研究治疗 10 周后静息和瓦尔萨尔瓦动作(Valsalva maneuver, Valsalva 动作)下左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)压差的变化,完全血流动力学反应的患者比例[定义为静息和 Valsalva 动作下 LVOT 压差分别 < 30 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和 < 50 mm Hg],以及与基线水平相比,LVEF、N 末端脑钠肽前体、超敏肌钙蛋白和纽约心功能分级的变化。

在治疗 10 周后,与安慰剂组比较,队列 1 和队列 2 的静息 LVOT 压差(队列 1: $P = 0.000\ 3$; 队列 2: $P = 0.000\ 4$)、Valsalva 动作下 LVOT 压差(队列 1: $P = 0.001$; 队列 2: $P < 0.000\ 1$)均明显下降^[11]。队列 1 的 14 例患者中有 11 例(79%)、队列 2 的 14 例患者中有 13 例(93%)显示出完全血流动力学反应,而安慰剂组仅有 1 例(8%)显示完全血流动力学反应。再经过 2 周的药物洗脱期后,第 12 周两组接受 aficamten 治疗患者的 LVOT 压差均恢复到基线水平^[11]。

该研究^[11]还发现,每毫克 aficamten 可使 LVEF 降低 0.6%,且呈剂量依赖性降低。然而,在给药结束后的两周,超声心动图随访发现两组患者的 LVEF 分别恢复到 57% 和 71% 的基线水平,并且无不良事件报告。在接受 aficamten 治疗的队列 1 和队列 2 中,28 例患者中有 15 例(54%)患者的纽约心功能分级改善了至少 1 级,其中队列 1 为 43%,队列 2 为 64%,其中 6 例患者的心功能由 III 级改善为 II 级,8 例由 II 级改善为 I 级,1 例由 III 级改善为 I 级。与安慰剂组相比,治疗 10 周时,aficamten 组的 N 末端脑钠肽前体水平下降了 62% ($P < 0.001$)。此外,该研究观察到静息和 Valsalva 动作下 LVOT 的改善与 N 末端脑钠肽前体水平的降低之间存在相关性。在第 10 周,接受 aficamten 治疗的队列 1 和队列 2 患者的超敏肌钙蛋白水平分别相对下降了 18% 和 26%,而接受安慰剂治疗的患者无变化^[11]。

综上所述,该研究^[11]发现,在大多数梗阻性 HCM 患者中,使用不同剂量的 aficamten 能有效且迅速地降低 LVOT 压差,使心力衰竭症状和临床相关生物标志物持续显著改善。此外,aficamten 耐受性良好,无严重药物相关不良反应。

2.3 III 期临床试验

SEQUOIA-HCM 试验^[12]是一项正在进行的 III 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,目的在于评估 aficamten 在 24 周的药物治疗中对梗阻性 HCM 成人患者的有效性及安全性。SEQUOIA-HCM 试验^[12]是迄今为止规模最大的梗阻性 HCM 临床试验,预计招募 270 例 HCM 成人患者参与,年龄 18 ~ 85 岁,通过心肺运动试验评估患者的运动能力。

符合条件的患者按 1 : 1 的比例随机分为 aficamten 组和安慰剂组,同时接受标准治疗。在超声心动图的指导下,每个患者将接受最多 4 次递增剂量的 aficamten 或安慰剂,aficamten 组的起始剂量为 5 mg (1 次/d)^[12]。患者在给药后第 2、4 和 6 周行超声心动图检查,以明确是否需增加 10、15 或 20 mg 的剂量。主要目的是通过心肺运动试验的峰值摄氧量从基线到 24 周的变化以评价 aficamten 对梗阻性 HCM 患者运动能力改善的疗效;次要目的包括研究基线到第 12 周和第 24 周的堪萨斯城心肌病调查问卷-临床综合评分的变化、纽约心功能分级改善 ≥ 1 级的患者占有患者的比率、Valsalva 动作下 LVOT 压差的变化、Valsalva 动作下 LVOT 压差 < 30 mm Hg 患者的比例以及心肺运动试验期间可耐受总运动量的变化^[12]。

2022 年 aficamten 获得了国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局的突破性治疗称号,因为它有可能延长梗阻性 HCM 患者的寿命,将发病率降至最低,并提高患者的生活质量。SEQUOIA-HCM 试验^[12] 预计于 2023 年底完成,将提供更广泛的关于 aficamten 治疗梗阻性 HCM 患者的长期临床价值和安全性研究结果。

3 aficamten 治疗梗阻性 HCM 的有效性和安全性

3.1 对血流动力学和症状的影响

在 REDWOOD-HCM II 期临床试验^[11] 中,患者对 aficamten 的耐受性良好,与安慰剂组相比,所有相关的主要和次要终点均有明显改善。在开始 aficamten 治疗的 2 周内, LVOT 压差迅速下降, 89% 的患者静息 LVOT 压差 < 30 mm Hg^[11]。aficamten 的持续血流动力学效应使心力衰竭症状得到显著改善,几乎一半的患者(54%) 纽约心功能分级改善 ≥ 1 级。II 期试验的这些发现表明, aficamten 有可能改善梗阻性 HCM 患者的生活质量^[11]。

3.2 aficamten 的安全性

aficamten 的 I 期临床研究^[10] 显示,健康参与者的安全性良好,实验室检查、心电图或健康评估无显著变化,也无严重的不良反应。此外,在 I 期的剂量递增研究中,报告的不良反应轻微,且在接受 aficamten 治疗的参与者和安慰剂治疗的参与者之间发生频率相当。在随后的 II 期试验^[11] 中, aficamten 在 HCM 患者中耐受性良好,无因不良事件发生而提前终止或中止。虽然在 REDWOOD-HCM II 期研究^[11] 中有 3 例严重不良事件,但无一例与 aficamten 治疗有关。第 1 例发生在队列 1 中,在第 10 周给药完成后,由于应激性心肌病而引发心源性休克。第 2 例也在队列 1 中,患者曾有腰背痛病史,服药后背部疼痛加剧,导致急诊科就诊。第 3 例来自队列 2 中, 1 例 72 岁男性患者,

有多种心血管疾病危险因素,被诊断为非 ST 段抬高型心肌梗死,在完成研究后接受了选择性经皮血管成形术。此外,未观察到治疗中出现的不良事件,如心房颤动、室性心律失常或 QT 间期延长, aficamten 治疗不影响血压、心率或任何实验室指标^[11]。

3.3 aficamten 和 mavacamten 对比

通过直接抑制心肌肌节的过度收缩,进而恢复肌节正常水平的收缩已被认为是治疗 HCM 患者最有潜力的方法之一^[13]。mavacamten 是第一个小分子的心肌肌球蛋白抑制剂。对梗阻性 HCM 患者进行的 III 期试验 VALOR-HCM (NCT04349072)^[14] 表明, mavacamten 显著改善了患者的静脉血氧分压、运动能力和纽约心功能分级,并降低了 LVOT 压差,表明这种治疗方法在治疗梗阻性 HCM 患者方面具有临床益处。

mavacamten 较长的血浆半衰期和洗脱期使其在目前的治疗中不太可取^[15]。此外,高浓度的 mavacamten 在体外可诱导细胞色素 P450 3A4 酶和细胞色素 P450 2B6 酶的表达,当同时应用细胞色素 P450 2B6 抑制剂(如奥美拉唑)或中等剂量的细胞色素 P450 3A4 抑制剂(如维拉帕米或地尔硫草)时,需调整剂量。同时使用这些细胞色素诱导剂和抑制剂有增加心脏收缩功能障碍、加重心力衰竭或丧失药物疗效的风险^[16]。有动物研究^[17] 表明, mavacamten 有可能导致胎儿中毒,在最后一次服药后至少需采取 4 个月的避孕措施。

为最大限度地提高安全性和有效性,进一步改善患者的便利性, Cytokinetics 公司开发了新一代的心肌肌球蛋白抑制剂 aficamten。在健康受试者的 I 期研究^[10] 中, aficamten 耐受性良好,并以剂量依赖的方式降低心肌收缩能力。临床前评估表明, aficamten 适合于 1 次/d 的给药方式,并在 14 d 内达到血药浓度稳定状态,且无显著的细胞色素 P450 诱导或抑制作用,较 mavacamten 治疗窗口更为广泛。aficamten 弥补了 mavacamten 的局限性,是目前治疗 HCM 最有潜力的心肌肌球蛋白抑制剂。

4 小结

心肌肌球蛋白抑制剂用于治疗梗阻性 HCM 在最近的文献中已被频繁报道,新一代心肌肌球蛋白抑制剂 aficamten 与 mavacamten 相比,表现出更好的安全性,且药物相互作用较少,可能成为未来治疗梗阻性 HCM 患者的候选药物。

参考文献

- [1] 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.

(下转第 592 页)

noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(12):1761-1772.

- [29] Guo X, Lai J, Wang H, et al. Predictive value of non-invasive right ventricle to pulmonary circulation coupling in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(1):111-118.
- [30] Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266:229-235.
- [31] Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function[J]. *JAMA*

Cardiol, 2019, 4(11):1112-1121.

- [32] Kanemaru E, Yoshitani K, Kato S, et al. Comparison of right ventricular function between patients with and without pulmonary hypertension owing to left-sided heart disease: assessment based on right ventricular pressure-volume curves[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(1):143-150.
- [33] Ünü S, Bézy S, Cvijic M, et al. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(5):635-642.

收稿日期:2023-11-07

(上接第 584 页)

- [33] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 光学相干断层成像技术在冠心病介入诊疗中应用的中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(2):109-124.
- [34] Ann SH, Lim KH, de Jin C, et al. Multi-modality imaging for stent edge assessment[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(2):162-168.
- [35] Chamié D, Bezerra HG, Attizzani GF, et al. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge dissections detected by optical coherence tomography[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(8):800-813.
- [36] Bouki KP, Sakali E, Toutouzas K, et al. Impact of coronary artery stent edge dissections on long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86(2):237-246.
- [37] Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23):2496-2507.
- [38] Jimmouchi H, Sakakura K, Yanase T, et al. Impact of stent edge dissection detected by optical coherence tomography after current-generation drug-eluting stent implantation[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0259693.
- [39] Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18):1663-1674.

- [40] Kobayashi N, Mintz GS, Witzentichler B, et al. Prevalence, features, and prognostic importance of edge dissection after drug-eluting stent implantation: an ADAPT-DES intravascular ultrasound substudy[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(7):e003553.
- [41] Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Clinical impact of suboptimal stenting and residual intrastent plaque/thrombus protrusion in patients with acute coronary syndrome: the CLI-OPCI ACS Substudy (Centro per la Lotta Contro L' Infarto-Optimization of Percutaneous Coronary Intervention in acute coronary syndrome)[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(12):e003726.
- [42] Radu MD, Räber L, Heo J, et al. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation[J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(9):1085-1094.
- [43] Prati F, Romagnoli E, Biccirè FG, et al. Clinical outcomes of suboptimal stent deployment as assessed by optical coherence tomography: long-term results of the CLI-OPCI registry[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(2):e150-e157.
- [44] Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, et al. Optical coherence tomography-guided versus angiography-guided PCI[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(16):1466-1476.
- [45] van Zandvoort LJC, Tomaniak M, Tovar Forero MN, et al. Predictors for clinical outcome of untreated stent edge dissections as detected by optical coherence tomography[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(3):e008685.

收稿日期:2023-10-20

(上接第 587 页)

- [2] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12):1249-1254.
- [3] Geisterfer-Lowrance AA, 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.
- [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] Sebastian SA, Panthangi V, Singh K, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: current treatment and future options[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(4):101552.
- [6] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):3022-3055.
- [7] Daniels MJ, Fusi L, Semsarian C, et al. Myosin modulation in hypertrophic cardiomyopathy and systolic heart failure: getting inside the engine[J]. *Circulation*, 2021, 144(10):759-762.
- [8] Day SM, Tardiff JC, Ostap EM. Myosin modulators: emerging approaches for the treatment of cardiomyopathies and heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5):e148557.
- [9] Nag S, Gollapudi SK, del Rio CL, et al. Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy: from a motor protein to patients[J]. *Sci Adv*,

2023, 9(30):eabo7622.

- [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] 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.
- [12] 美通社. 箕星宣布 aficamten 在中国获得 3 期临床试验申请批准[EB/OL]. (2022-07-06) [2022-10-30]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1737553375253566846&wfr=spider&for=pc>.
- [13] Tsukamoto O. Direct sarcomere modulators are promising new treatments for cardiomyopathies[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):226.
- [14] Desai MY, Owens A, Geske JB, 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.
- [15] Kean SJ. Mavacamten: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(10):1127-1135.
- [16] Grillo MP, Erve JCL, Dick R, et al. In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(6):718-733.
- [17] Wang A, Spertus JA, Wojdyla DM, et al. Mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with or without hypertension: post-hoc analysis of the EXPLORER-HCM trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(3):567-579.

收稿日期:2023-09-10