

Mavacamten 在肥厚型心肌病中的治疗进展

李莎¹ 严霜霜² 熊峰²

(1. 成都市第三人民医院康复医学科 西南交通大学附属医院 西南交通大学临床医学院, 四川 成都 610031; 2. 成都市第三人民医院心血管内科 西南交通大学附属医院 西南交通大学临床医学院, 四川 成都 610031)

【摘要】 肥厚型心肌病 (HCM) 是一种主要由编码心肌小节蛋白的致病性遗传基因突变引起的一种原发性心肌疾病。由于 HCM 发病机制主要是肌小节蛋白编码基因变异, 因此常规药物很难从根本上解决心肌肥厚所导致的一系列临床症候群。新型的心肌球蛋白抑制剂 Mavacamten (MYK-461) 是一种针对 HCM 的靶向治疗药物, 通过减少过度的肌球蛋白-肌动蛋白交叉桥接来减轻心肌过度收缩。Mavacamten 是一种心脏特异性肌球蛋白腺苷三磷酸酶的变构抑制剂, 有望为 HCM 的治疗带来改变。现对 Mavacamten 的作用机制及临床研究进展做一综述。

【关键词】 肥厚型心肌病; 梗阻性肥厚型心肌病; 心肌球蛋白抑制剂; Mavacamten

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.009

Advances in the Treatment of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy

LI Sha¹, YAN Shuangshuang², XIONG Feng²

(1. Department of Rehabilitation Medicine, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Clinical College of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Clinical College of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease caused by a pathogenic genetic mutation encoding sarcomere protein. Since HCM pathogenesis is dominated by myosin protein-coding gene variation, it is difficult for conventional drugs to solve a series of clinical syndromes caused by cardiac hypertrophic cardiomyopathy. The novel myocardial myosin inhibitor Mavacamten (MYK-461) is a targeted therapy for hypertrophic cardiomyopathy that alleviates myocardial hypercontraction by reducing excessive myosin-actin cross-bridging. It is a cardiac specific myosin adenosine triphosphatase allosteric inhibitor, which is expected to take changes in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. This article reviews the mechanism of action and clinical research progress of Mavacamten.

【Keywords】 Hypertrophic cardiomyopathy; Obstructive hypertrophic cardiomyopathy; Cardiac myosin inhibitor; Mavacamten

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是由编码心肌小节蛋白的致病性遗传基因突变导致的一种原发性心肌疾病。据估计, HCM 在普通人群中的患病率 $>1:500$ ^[1]。早期筛查手段的有限性使 HCM 患病率可能被低估。随着临床及分子遗传学研究的不断深入, HCM 的患病率据估计至少为 $1/200$ ^[2]。由于 HCM 发病机制主要是肌小节蛋白编码基因突变, 常规药物很难从根本上解决心肌肥厚所导致的一系列临床症候群^[3]。新型的心肌球蛋白抑制剂 Mavacamten (MYK-461) 是一种心脏特异性肌球蛋白腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 酶的变构抑制剂, 其通过减少肌球蛋白-肌动蛋白交叉过度

桥接, 从而减轻心肌过度收缩, 作为一种针对 HCM 的靶向治疗药物, 有望为 HCM 治疗管理带来改变^[4]。现对 Mavacamten 的作用机制及临床研究进展做一综述。

1 Mavacamten 的作用机制

1.1 HCM 与基因突变

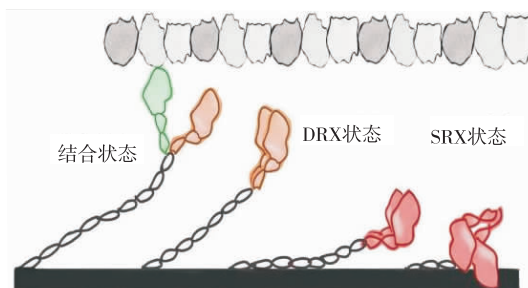
现有研究^[5]显示 HCM 突变基因超过 2 000 个, 最常见的是编码肌球蛋白重链 7 (myosin heavy chain 7, MYH7) 和肌球蛋白结合蛋白 C (myosin binding protein C, MYBPC3) 两个致病基因^[1], 约占所有 HCM 病例的 40%。MYH7 蛋白具有球状头部、颈部 (头杆结合) 和尾部 3 个功能区。头部包含一个运动结构域 (S1), S1

基金项目: 国家自然科学基金 (82270486); 四川省自然科学基金面上项目 (24NSFSC0262)

通信作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com

可与肌动蛋白和 ATP 结合驱动肌肉收缩。尾部由亚片段 2(S2) 和轻丝肌球蛋白组成,颈部区则将球状头部与尾部连接起来。目前研究发现心肌收缩时肌动蛋白结合位点与肌球蛋白头部结合,形成横桥及肌节缩短。健康的心脏中,40%~50% 的肌球蛋白头部处于“关闭状态”——超松弛(super relaxed, SRX) 状态,处于“关闭状态”的肌球蛋白头部不能结合肌动蛋白,能量利用率非常低。而在 HCM 中,由于 MYH7 基因突变,削弱了心肌肌球蛋白头部 S1 与尾部 S2 两个亚片段间的相互作用,导致肌球蛋白头部相互作用模体(interacting-heads motif, IHM) 无法形成,使肌球蛋白头部处于“开启”状态^[1]。其与肌动蛋白结合形成横桥导致 ATP 消耗增多,心肌收缩力增强,促进 HCM 发生(图 1、图 2)^[6]。另外,MYBPC3 基因突变导致蛋白结构缺陷,心肌肌小节结构紊乱,肌纤维排列紊乱,进而

出现功能异常。此外,由于肌节基因突变引起的代谢改变, Ca^{2+} 通透性增加及肌节能量代谢障碍^[7],促进心肌代谢重组,也是 HCM 发生机制之一。



注:处于 SRX 状态的肌球蛋白头部不能结合肌动蛋白,而处于 DRX(无序松弛)状态的肌球蛋白头部可与肌动蛋白结合形成横桥产生心肌收缩^[6]。

图 1 肌球蛋白不同功能状态示意图



注:HCM 患者 DRX(无序松弛)状态比例增加,SRX 状态比例减少,SRX/DRX 失调。肌球蛋白-肌动蛋白横桥过度形成导致心肌过度收缩、舒张受限、能量代谢异常。Mavacamten 增加肌球蛋白 SRX 状态的比例,减少过度活化的肌球蛋白-肌动蛋白横桥数量^[6]。

图 2 Mavacamten 作用于 HCM 示意图

1.2 Mavacamten 在 HCM 中的作用机制

HCM 主要表现为心肌肥厚尤其是左心室或室间隔肥厚,以左心室流出道梗阻为特征,基因突变可导致心脏肌动蛋白-肌球蛋白交叉桥接过度,最终表现为心肌高动力收缩特性及舒张功能受损。Mavacamten 作为一种心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制剂^[8],可与心肌肌球蛋白重链的 ATP 酶结合,直接抑制心肌高收缩性,减少心肌过度收缩,改善左心室功能(图 2)。在患有 HCM 的猫身上进行 Mavacamten 测试性治疗,能降低二尖瓣收缩性,消除二尖瓣收缩前运动,减轻左心室流出道压力阶差(left ventricular outflow tract gradient, LVOTG)^[3,9]。Mavacamten 还可降低线粒体基因的异常表达,从而改善心肌能量代谢,未来针对 HCM 的基因修饰技术等基因疗法可能会更加强调确定突变的致病基因以及靶向治疗^[10]。

2 Mavacamten 的临床研究现状

尽管 HCM 发病机制与基因突变相关,但基于基因检测的不一致性,如基因阳性,但不符合 HCM 的临床标准;或患者符合临床标准,而基因检测阴性;此外无 HCM 家族史的患者中也存在零星突变,因此 HCM

目前仍使用临床诊断标准^[11],即通过超声心动图或心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)来确定左心室肥厚程度^[12],当左心室一个或多个节段室壁厚度 > 15 mm 或患者有明确的家族史时厚度 > 13 mm 应考虑 HCM,同时需排除高血压、主动脉狭窄、淀粉样变、肌肉营养不良等疾病。目前中国临床分型方法^[3]根据血流动力学将 HCM 分为梗阻性肥厚型心肌病(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM),其又根据 LVOTG 的变化分为静息梗阻性(静息时 LVOTG 峰值 ≥ 30 mmHg)(1 mmHg = 0.133 3 kPa)和隐匿梗阻性(静息时 LVOTG 峰值 < 30 mmHg 而激发后 LVOTG 峰值 ≥ 30 mmHg);以及非梗阻性肥厚型心肌病(nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy, nHCM),在静止或激发后 LVOTG 峰值均 < 30 mmHg。

2.1 Mavacamten 的国外主要研究结果

有关 Mavacamten 研究中 PIONEER-HCM 研究^[13](评估 MYK-461 在症状性 HCM 和左心室流出道梗阻患者中的作用)是一项 II 期开放标签队列研究。该研究包含 2 个队列。A 队列受试者($n = 11$)接受 Mavacamten 并停用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等药

物;B 队列受试者($n=10$)接受低剂量 Mavacamten, 无需停用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等药物。A 队列剂量 10~15 mg/d;B 队列起始剂量 2 mg/d, 于第 4 周增加到 5 mg/d。排除标准包括既往 6 个月内劳力性晕厥、持续性室性心动过速、持续性心房颤动等。2 个队列受试者经过 Mavacamten 治疗 12 周, 均可减少运动后 LVOTG, 其中 A 队列受试者运动后 LVOTG 平均降低 89.5 mmHg, B 队列受试者运动后 LVOTG 平均降低 25 mmHg, B 队列改善次于 A 队列(A 队列 $P=0.002$, B 队列 $P=0.020$);次要终点方面, 均观察到与心肌应激和损伤有关的血浆生物标志物如 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、高敏肌钙蛋白水平降低, 其中 A 队列获益更为明显, 此研究提示该药物疗效呈剂量依赖性。

EXPLORER-HCM 研究^[14](Mavacamten 用于治疗症状性 oHCM), 是全球进行的 III 期临床试验。研究纳入 251 例 oHCM 患者, 分为 Mavacamten 5 mg/d 治疗组(其中 49% 在 Mavacamten 组)和安慰剂组, 每组按照 1:1 随机分组, 观察期 30 周, Mavacamten 在研究期间剂量最终达到滴定 15 mg/d。研究主要终点是观察峰值摄氧量(peak oxygen uptake, $VO_{2\text{ peak}}$)是否增加 $>3.0\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级是否改善至少一个等级或以上。30 周时观察到 $VO_{2\text{ peak}}$ 增加 $>3.0\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的患者比率, Mavacamten 组为 37%, 安慰剂组为 17%($P=0.0005$)。此外, 运动后 LVOTG、堪萨斯城心肌病问卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)评分等次要结果也得到改善。研究^[15]证明 Mavacamten 能显著降低 LVOTG, 改善 HCM 患者的运动能力, 改善 NYHA 心功能分级以及患者健康状况。

关于 Mavacamten 治疗预后的一项重要研究是 VALOR-HCM 研究^[16][Mavacamten 对症状性 oHCM 患者符合间隔减容治疗(septal reduction therapies, SRT)的疗效研究]。该研究纳入 LVOTG $>50\text{ mmHg}$ 和基线射血分数(ejection fraction, EF) $>60\%$, 接受最大耐受药物治疗, 仍有严重呼吸困难或胸痛, NYHA 心功能分级 III 级、IV 级、II 级伴晕厥或晕厥前期, 其中 93% 的患者为 NYHA 心功能分级 III 或 IV 级, 达到推荐进行 SRT 指征的 112 例 HCM 患者。基线药物治疗包括 46% 患者使用 β 受体阻滞剂, 15% 患者使用钙通道阻滞剂, 32% 患者联合治疗。纳入后患者按 1:1 随机分为

Mavacamten 组及安慰剂组。Mavacamten 组患者从起始剂量 5 mg/d 最终滴定至 15 mg/d, 同时仍接受基本药物治疗。研究主要终点为 16 周后仍需进行 SRT, 结果显示在第 16 周, Mavacamten 组 17.9% 的患者达到主要终点, 而安慰剂组 76.8% 的患者达到主要终点。该研究结果表明, 对于接受药物治疗后仍有左心室流出道梗阻而考虑行 SRT 的 oHCM 患者, Mavacamten 治疗明显减少了符合 SRT 指征的患者。同时, 与安慰剂组相比, Mavacamten 治疗组 LVOTG、NT-proBNP 和心肌肌钙蛋白 I 水平降低, NYHA 心功能分级、健康状况评分也明显改善。

2.2 Mavacamten 的国内研究结果

EXPLORER-CN 研究^[17-18]是在中国 12 个研究中心进行的一项多中心、III 期、随机、双盲、安慰剂对照注册临床试验, 旨在评估 Mavacamten 针对有症状 HCM 的中国成年人群 30 周疗程的疗效和安全性。纳入 81 例有症状的 HCM 受试者, 纳入标准为年龄 ≥ 18 岁、体重 $>45\text{ kg}$, 诊断为 HCM, 符合目前美国心脏病学会/美国心脏协会、欧洲心脏病学会、中国心脏学会诊断标准;静息期超声心动图评估的筛查期间或 Valsalva 动作后经超声心动图证实 LVOTG 峰值 $\geq 50\text{ mmHg}$, 静息期左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 55\%$;筛查时 NYHA 心功能分级 II 或 III 级, 然后将患者按照 2:1 分组, Mavacamten 组 54 例, 安慰剂组 27 例。筛查时及第 12、26 和 70 周使用动态心电图进行 24~48 h 心率监测。79 例患者(97.5%)完成了 30 周的双盲安慰剂对照治疗, 其中 Mavacamten 组 54 例(100%), 安慰剂组 25 例(92.6%)。使用 Mavacamten 治疗后 LVOTG 峰值在 4 周时开始出现降低并持续到第 30 周。对 58 例有 CMR 合格影像资料的患者亚组分析显示, 与安慰剂组相比, Mavacamten 组从基线到第 30 周左心室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)降低($-26.4\text{ g}/\text{m}^2$ vs $4.4\text{ g}/\text{m}^2$, 95% CI $-41.6\sim-20.1$), 最大左心房容积指数降低($-17.3\text{ mL}/\text{m}^2$ vs $1.0\text{ mL}/\text{m}^2$, 95% CI $-26.7\sim-9.8$), 最大壁厚降低(-3.0 mm vs 0.5 mm , 95% CI $-4.7\sim-2.4$), 上述数据均提示 Mavacamten 具有良好的心脏重构作用。该研究将为中国成人 HCM 患者提供 Mavacamten 的疗效、安全性和剂量方面的临床数据^[18-19]。

综上, 目前 Mavacamten 主要临床研究见表 1。

表 1 Mavacamten 主要临床研究

研究名称	研究设计	分组	观察期	主要终点	不良事件
PIONEER-HCM ^[13]	Ⅱ期开放标签 队列研究	A 队列 11 例, Mavacamten 10 ~ 15 mg/d, 无背景药物; B 队列 10 例, Mavacamten 2 ~ 5 mg/d, 继续联合 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等药物	12 周	A 队列患者运动后 LVOTG 平均降低 89.5 mmHg; B 队列患者运动后 LVOTG 平均降低 25 mmHg, B 队列改善次于 A 队列 (A 队列 $P=0.002$, B 队列 $P=0.020$)	A 队列有 1 例患者住院 治疗, 3 例患者 EF 下降
EXPLORER-HCM ^[14]	多中心、Ⅲ期 临床试验	纳入 251 例, 按照 1:1 随机分组, Mavacamten 5 ~ 15 mg/d, 安慰剂对照	30 周	30 周结果 VO_{2peak} 增加 >3.0 mL/(kg·min) 的患者比率, Mavacamten 组为 37%, 安慰剂组为 17% ($P=0.0005$)	7 例患者 LVEF 下降
VALOR-HCM ^[16]	多中心、Ⅲ期 临床试验	$n=112$, 按照 1:1 随机分组, Mavacamten 5 ~ 15 mg/d, 安慰剂对照	16 周	结果显示, 在最大耐受药物治疗中加入 Mavacamten 治疗 16 周后, 仍需继续进行 SRT 的患者 Mavacamten 组为 17.9%, 安慰剂组为 76.8% ($P<0.0001$)	Mavacamten 组 2 例患者 EF 下降
EXPLORER-CN ^[17]	多中心、Ⅲ期 临床试验	$n=81$, 按照 2:1 分组, 分别接受 Mavacamten 2.5 mg/d, 安慰剂对照	30 周	30 周结果显示 LVOTG 峰值 <30 mmHg 的患者 Mavacamten 组 48.1%, 安慰剂组 3.7%; LVOTG 峰值 <50 mmHg 的患者 Mavacamten 组 59.3%, 安慰剂组 7.4%	Mavacamten 组 2 例心房颤动, 1 例心房扑动, 1 例窦房结功能障碍

2.3 Mavacamten 的其他研究结果

现有对 Mavacamten 进行的随机对照试验研究为数不多且样本量较小, 结论亦存在差异。一项 meta 分析^[19]显示, 在 422 例患者中, 219 例接受 Mavacamten 治疗, 203 例接受安慰剂治疗。主要分析患者基线特征、NYHA 心功能分级 ≥ 1 级、 VO_{2peak} 变化、LVOTG 变化、堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CSS)、 ≥ 1 个紧急不良事件 (如胸痛、头晕、非持续性室性心动过速等)、 ≥ 1 个严重不良事件 (如心房颤动、肾功能衰竭、收缩功能不全等)。结论显示 Mavacamten 治疗组在 NYHA 心功能分级、KCCQ-CSS、复合功能终点、运动后 LVOTG、LVMI、SRT 率等方面改善, 提示 Mavacamten 能显著影响 HCM 患者预后, 与 Scholtz 等^[20]总结当前 Mavacamten 研究的临床数据结论一致, 为传统侵入性治疗方案向非侵入性和最佳治疗方案转变提供依据。在Ⅱ期临床试验开始前, 排除了 Mavacamten 和主要药物之间的相互作用可能性后, 发现该药物清除率低, 半衰期长, 口服生物利用度高^[21]。

2.4 延长期研究

在 PIONEER-HCM 完成后 6 ~ 18 个月进行了一项长期临床试验 (PIONEER-OLE), 发现 Mavacamten 在降低患者左心室流出道梗阻改善症状、维持正常 LVEF 水平方面仍然有效。EXPLORER-HCM 的延长期研究 (MAVA-LTE)^[22] 是一项正在进行的为期 5 年

的研究, 研究对象为 231 例参与 EXPLORER-HCM 研究的患者, 85% 患者服用 Mavacamten 5 或 10 mg, 平均年龄 60 岁, 女性占 39%, 长期结果尚未发布。EXPLORER-CN 研究完成 30 周的治疗期后, 符合条件的受试者将进入延长期, 继续进行 48 周的延长期观察, 治疗后随访期为 8 周。VALOR-HCM 的长期延长研究将持续 96 周, 然后行 8 周的治疗后随访。ODYSSEY-HCM 试验^[23] 是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验 (NCT05582395), 用于评估 Mavacamten 在症状性 nHCM 患者中的作用。

3 Mavacamten 的不良反应与安全性

总体上 Mavacamten 耐受性良好。VALOR-HCM 研究^[16]中, 试验组中出现恶心的患者为 7.1%, 安慰剂组为 1.8%。心律失常发生率较低, 安慰剂组出现非持续性室性心动过速的患者为 9.1%, 而 Mavacamten 组无患者发生。受试者未出现慢性心力衰竭、心源性猝死或晕厥。在 Mavacamten 组中, 有 2 例患者 EF 降至 50% 以下, 停药 4 周后均恢复用药, 并被纳入收缩功能恢复患者的延长期研究。PIONEER-HCM 研究^[13]在安全性方面显示耐受性良好, 80% 的患者报告只有疲劳、恶心和呼吸困难等轻微症状。

由于对 Mavacamten 的研究主要集中在短期监测, 其长期副作用未知, EXPLORER-HCM^[14] (NCT03470545) 显示 7 例患者 LVEF 降至 50% 以下, VALOR-HCM^[16] 发现 2 例患者 LVEF 降至 50% 以下。在所有病例和试

验中,暂时停止药物治疗后有所恢复,应关注 Mavacamten 长期用药是否有降低心脏收缩力和导致收缩功能不全的倾向^[24]。延长期研究有助于进一步阐明药物治疗远期安全性,特别是 LVEF 降低的概率。同时需进一步研究,包括对哺乳、妊娠、LVEF 以及其他药物之间相互作用的影响^[16]。

目前 HCM 治疗建议中对有 SRT 指征的患者,如果患者拒绝侵入性治疗,Mavacamten 可作为后续最佳治疗选择。其次,并非所有 SRT 都能减轻症状,因此除 SRT 外药物选择非常重要。对于那些被诊断为 oHCM,有进展性症状且无法获得 SRT 的患者,Mavacamten 应在 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂治疗方案后作为基础治疗^[25]。

中国学者^[26]对 ClinicalTrials.gov 和国际临床试验注册平台上注册的 HCM 治疗干预临床试验进行了横断面描述性研究。其中 67 个新药试验,13 个有关 Mavacamten 治疗。目前,Mavacamten 与另一种心肌肌球蛋白抑制剂 Aficamten 在药理特性上略有不同。Mavacamten 需要 6 周左右才能达到稳定的血药浓度,停药后也有持续的药理作用^[27-28]。

随着 Mavacamten 的临床试验在全球范围内进行,与之相关的安全性结果已陆续发布。正在进行的延长期研究^[29]也将有助于进一步阐明其安全性及耐受性问题。

4 总结与展望

Mavacamten 在 oHCM 治疗方面显示出潜力,现有研究结果显示能改善定量和定性测量指标,包括休息和运动后的 LVOTG 峰值、心脏生物标志物谱和患者症状等。在 VALOR-HCM^[16]中显示,使用该药物能够推迟或减少 SRT 的需求。基于现有研究结果,美国食品药品监督管理局已于 2022 年 4 月批准 Mavacamten 用于治疗成人有症状的 HCM^[4]。随着更多有意义的发现,Mavacamten 在 HCM 的临床应用将进一步扩展。

目前 Mavacamten 的主要证据是 oHCM 患者的使用。nHCM 和左室射血分数保留的心力衰竭患者中进行的 MAVERICK-HCM 研究^[30](一项多中心、双盲、II 期、随机、安慰剂对照试验)结果显示,接受 Mavacamten 的患者肌钙蛋白及 NT-proBNP 水平显著降低,超声心动图参数也有所改善。另一种心肌肌球蛋白抑制剂 Aficamten 也正被研究用于 oHCM^[26]。心肌肌球蛋白抑制剂已被证明是治疗 oHCM 的有效药物,随着更多研究结果的出现,有望为 oHCM 的医疗管理带来改变。

参考文献

- [1] Dong T, Alencherry B, Ospina S, et al. Review of mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and future directions [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 1097-1106.
- [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] 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.
- [4] 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]. *Circulation*, 2020, 142 (25): e533-e557.
- [5] Sakellariopoulos SG, Steinberg BS. Hypertrophic cardiomyopathy: a cardiovascular challenge becoming a contemporary treatable disease [J]. *Cardiol Res*, 2023, 14 (4): 243-249.
- [6] Nag S, Trivedi DV. To lie or not to lie: super-relaxing with myosins [J]. *Elife*, 2021, 10: e63703.
- [7] Margara F, Psaras Y, Wang ZJ, et al. Mechanism based therapies enable personalised treatment of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 22501.
- [8] Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, et al. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (44): 4622-4633.
- [9] Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89 (6): 727-737.
- [10] Packard E, de Fera A, Peshin S, et al. Contemporary therapies and future directions in the management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiol Ther*, 2022, 11 (4): 491-507.
- [11] Iavarone M, Monda E, Vritz O, et al. Medical treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an overview of current and emerging therapy [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2022, 115 (10): 529-537.
- [12] Aguiar T, Martins E. Mavacamten, a novel revolutionizing therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a literature review [J]. *Rev Port Cardiol*, 2022, 41 (8): 693-703.
- [13] 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.
- [14] Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10293): 2467-2475.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Tian Z, Wang F, Jin W, et al. Study design and rationale of EXPLORER-CN: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of mavacamten in Chinese adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (6): e071473.

(下转第 917 页)

- and serum TNF- α level with the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1128):547-551.
- [14] Pu Y, Li S, Wang L, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:1771-1778.
- [15] Custodero C, Ciavarella A, Panza F, et al. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Geroscience*, 2022, 44(3):1373-1392.
- [16] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10118):319-328.
- [17] Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(38):3499-3507.
- [18] Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14):1660-1670.
- [19] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [20] Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review[J]. *Circulation*, 2022, 145(1):61-78.
- [21] Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—From experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8):589-610.
- [22] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [23] Visseren FJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3227-3337.
- [24] Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):752-762.
- [25] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [26] 雷浩浩, 陈运清. PCSK9 抑制剂对动脉粥样硬化斑块影响的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(16):2817-2821.
- [27] Ji E, Lee S. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5770.
- [28] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1728-1746.
- [29] Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8):1510-1519.
- [30] Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4):394-406.
- [31] 王宏宇. 推广血管健康理念, 促进血管医学专业发展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(10):1026-1028.
- [32] 蒋娜彤, 王宏宇. 基于北京血管健康分级指导的智能化全生命周期心脏和血管健康管理[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(11):868-871.

收稿日期:2024-01-15

(上接第 911 页)

- [18] Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(10):957-965.
- [19] Memon A, Larik MO, Khan Z, et al. Efficacy and safety of mavacamten in treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Sci OA*, 2023, 9(10):FS0898.
- [20] Scholtz S, Rudolph V, Reil JC. Alcohol septal ablation or mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20):6628.
- [21] 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.
- [22] Rader F, Oreziak A, Choudhury L, et al. Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE study, EXPLORER-LTE cohort[J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1):164-177.
- [23] Patel RB, Shah SJ. Inclusion criteria for heart failure with preserved ejection fraction clinical trials: making the case for precision diagnosis and greater inclusivity[J]. *J Card Fail*, 2022, 28(5):732-735.
- [24] Rao SJ, Forst B, Kanwal AK, et al. Cardiac myosin inhibitors for hypertrophic cardiomyopathy, shedding light on their clinical potential[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(1):1-4.
- [25] 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.
- [26] Zhang H, Yu C, Cheng Y, et al. Clinical trials in hypertrophic cardiomyopathy therapy: a comprehensive analysis of trials registered in Global Clinical Databases[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17:1863-1877.
- [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] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.

收稿日期:2023-12-17