

心肌肌球蛋白激活剂 Omecamtiv Mecarbil 治疗心力衰竭临床研究进展

李海蓬 张健

【摘要】 心脏收缩能力下降是射血分数降低的心力衰竭的核心问题。Omecamtiv Mecarbil (OM) 为心肌肌球蛋白激活剂,在不影响心肌细胞内钙浓度或心肌耗氧量的情况下可增加心肌收缩力,改善心脏收缩功能。GALACTIC-HF 试验结果为 OM 应用于心力衰竭的临床治疗提供了有力证据,但 METEORIC-HF 试验未发现 OM 的短期应用可以改善心力衰竭患者的运动能力。该文介绍 OM 治疗心力衰竭的临床研究进展。

【关键词】 心肌肌球蛋白;激活剂;Omecamtiv Mecarbil;心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.001

心力衰竭(心衰)是复杂的临床综合征,随着血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂相继被纳入心衰的标准化治疗^[1],心衰患者的预后得到明显改善。然而,心衰患者的生存质量和总体预后仍然堪忧。心脏收缩能力下降是心衰收缩期的核心问题。直接改善心脏收缩能力的药物,效果一直未能达到预期,且副作用使其应用受限,迫切需要新的药物用于缓解心衰症状和改善心衰患者长期预后。

Omecamtiv Mecarbil (OM) 是一种心肌肌球蛋白激活剂,可特异性结合心肌肌球蛋白的 S1 结构域,改变肌球蛋白跨桥循环,直接靶向作用于心脏的收缩机制,在不影响心肌细胞钙离子浓度和心肌耗氧量的情况下,增强心脏收缩力,改善心功能并提高心脏泵血功能^[2],且耐受性良好^[3]。近年来,多项研究探索其用于心衰的治疗。

1 OM 增加心肌收缩力的生理及药理机制

心肌肌球蛋白是心肌细胞中的细胞骨架运动蛋白,负责将三磷酸腺苷(ATP)的化学能转化为机械能,引起心脏收缩。在生理学上,肌球蛋白-ATP 复合体与肌动蛋白之间的结合很弱,直到 ATP 水解为二磷酸腺苷(ADP)和无机磷酸盐(Pi),Pi 从肌球蛋白中释放出来,剩余的肌球蛋白-ADP 复合体才以稳定状态牢固附着在肌动蛋白上。因此,ATP 水解为 ADP 和 Pi,然后释放 Pi 的过程反映了

肌球蛋白-肌动蛋白从弱结合状态到强结合状态的转变,在心肌收缩中发挥关键作用,ATP 水解释放 Pi 是这一过程的限速步骤^[4]。

OM 是一种选择性心肌肌球蛋白激活剂,可以特异性结合心肌肌球蛋白,但对平滑肌或骨骼肌的肌球蛋白无显著影响^[5]。它与肌球蛋白结合可引起肌球蛋白 S1 结构域的可逆变构,而构象的变化增加了 ATP 的水解速度,从而加速 Pi 的释放,加快肌球蛋白-肌动蛋白从弱结合状态到强结合态的转变速率,使绑定在肌动蛋白丝上的肌球蛋白头部总数增加。在正常的心肌收缩过程中,只有大约 10%~30% 的心肌肌球蛋白头部与肌动蛋白丝相互作用^[6],OM 通过增加与肌动蛋白相互作用的肌球蛋白头部的数量,增强心肌收缩力^[7],并且不依赖于细胞内钙离子浓度^[4,8]。

2 OM 的临床疗效评价

2.1 临床前期及 II 期临床研究

在早期的犬类实验研究中,OM 已被证明可降低心率、外周血管阻力、平均动脉压和左室舒张末期压力^[9]。OM 也被证明可以改善心输出量、每搏输出量和收缩期室壁增厚。此外,OM 还可增加心室收缩期射血时间,但未显著增加心肌耗氧量和心肌细胞内钙离子浓度。

ATOMIC-AHF 研究^[10]是 1 项双盲、随机、安慰剂对照的连续队列 II b 期临床研究,评估 OM 在急性心衰患者中的药代动力学、药效学、耐受性、安全性和有效性。在急性心衰患者中,静脉注

射 OM 并没有改善整体呼吸困难症状,但可增加左室射血时间及左室收缩末期容积,并且总体耐受性良好。ATOMIC-AHF 研究结果提示 OM 可作为治疗心衰的新型药物。

COSMIC-HF 研究是 1 项随机、平行、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究,448 例慢性心衰患者按 1 : 1 : 1 的比例随机分为安慰剂组、OM 固定剂量组和 OM 药代动力学滴定组。用药 20 周时,与安慰剂组相比,应用 OM 的 2 组患者心室射血时间均有显著改善,OM 药代动力学滴定组的左室射血功能提高,左室直径减小^[11]。同时,服用 OM 的患者发生不良反应和临床事件的比例与服用安慰剂的患者相当。与安慰剂相比,基于 OM 血药浓度的剂量滴定策略可改善左室功能并减小左室直径,且具有与安慰剂相似的安全性^[12]。后续分析显示,OM 对患者的生活质量有改善作用^[13]。OM 对右心功能也有相似的改善作用,COSMIC-HF 研究结果提示 OM 显著改善右室射血时间。OM 可提高左心功能,降低肺循环阻力,在一定程度上也可使右心功能得到改善^[14]。OM 在治疗心衰方面的长期效果仍需更为深入的探索。

2.2 III 期临床研究

GALACTIC-HF 研究^[15]是与 OM 相关的具有里程碑意义的临床试验,结果对指导 OM 未来的临床应用有较大意义。这是 1 项大型国际随机安慰剂对照临床试验,是在现有心衰标准治疗方案中加入 OM 与安慰剂,观察 OM 对左室射血分数(LVEF)降低的心衰患者的疗效,评估 OM 的有效性和安全性。该研究纳入 34 个国家 800 多个地点的 8 256 例 LVEF \leq 35% 的心衰患者,入选患者接受了指南推荐的心衰治疗方案^[16]。该研究的主要复合终点事件(PCE)是心血管死亡或首次心衰事件。随访时间中位数为 21.8 个月,患者平均 LVEF 为 27%。研究结果显示,与安慰剂组相比,OM 组心血管死亡或心衰事件的 PCE 发生率显著降低(37.0%对 39.1%,HR=0.92,95%CI:0.86~0.99, $P=0.03$)。随着 LVEF 基线水平的降低,PCE 发生率明显降低,接受 OM 治疗的患者获益明显增加,LVEF \leq 22% 的患者($n=2\ 246$,HR=0.83,95%CI:0.73~0.95)发生 PCE 的相对风险较 LVEF \geq 33% 的患者($n=1\ 750$,HR=0.99,95%CI:0.84~1.16)降低 17% ($P=0.013$)^[17]。该研究表明,服用 OM 获益最明显的主要是 LVEF<中位数的患者。OM 与安慰剂

在减少次要终点事件方面则无显著差异。2 组患者的不良事件发生率,包括心肌缺血和室性心律失常的发生率相似。后续研究对比分析显示,2 258 例(27.4%)重度心衰患者接受 OM 治疗后主要终点事件发生率[(HR=0.80,95%CI:0.71~0.90)对(HR=0.99,95%CI:0.91~1.08), $P=0.005$]及心血管死亡风险[(HR=0.88,95%CI:0.75~1.03)对(HR=1.10,95%CI:0.97~1.25), $P=0.03$]均较无重度心衰患者显著降低^[18]。GALACTIC-HF 研究提示,在射血分数降低的心衰患者中,LVEF 或收缩压基线水平越低,应用 OM 可获得越大的治疗效益^[19-20]。OM 可以减少严重心衰患者心血管事件发生率,表明 OM 可以增强心脏收缩功能,可能成为改善此类高危患者预后的新型药物。

GALACTIC-HF 研究中 OM 组患者肌钙蛋白有轻度的升高,但患者无明显心肌缺血症状,与既往 OM 临床试验结果相似^[4]。服用 OM 且肌钙蛋白增加的患者也表现出心功能改善,肌钙蛋白升高与心肌缺血无相关性^[21]。因此,肌钙蛋白的小幅升高可能不代表临床不良反应。心衰患者脑钠肽(BNP)的下降与心衰再住院风险降低有关^[22]。该研究中与安慰剂组相比,OM 组的 BNP 水平降低了 10%,提示 OM 可减少患者心衰再住院的风险。此外,OM 对心衰患者的血压、心率、电解质稳态和肾功能无不利影响,并且不干扰其他治疗心衰药物的使用和剂量上调^[21]。这将减少临床医生在应用 OM 联合其他多种药物治疗心衰患者时的顾虑。

有关 OM 的临床研究并不都显示 OM 对心衰患者有效。除了提高患者生存率,患者生活质量的改善也是心衰治疗的重要目的。2022 年美国心脏病学会(ACC)发布的 METEORIC-HF 试验评估了 OM 对有症状的射血分数降低的心衰患者运动耐力的影响^[23]。该研究是 1 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,计划纳入 276 例运动受限且峰值摄氧量降低的射血分数降低的心衰患者,所有患者入选时均接受指南指导下的药物治疗,并根据心肺运动试验(CPET)结果按 2 : 1 的比例随机分组,分别接受 OM 或安慰剂治疗,OM 组根据 OM 血药浓度逐渐滴定至目标剂量,并持续给药 20 周。治疗结束时再次进行 CPET 评估。主要观察指标为通过 CPET 测量的从基线至第 20 周峰值摄氧量的变化,次要观察指标包括总运动负荷、通气效率、通过腕动计记录的日常活动变化,

并进行安全性分析及亚组分析^[24]。最终 276 例患者入选,其中 OM 组 185 例,安慰剂组 91 例,患者平均年龄为 64 岁,其中 15% 的患者为女性,60% 的患者心衰原因为缺血性心脏病,14% 的患者合并房颤,所有患者平均 LVEF 为 27%,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II 级的患者占 79%。2 组基线特征的差异无统计学意义,均根据临床指南制定最佳心衰治疗方案。试验中对第 20 周缺失的 CPET 数据进行多重插补,结果显示 OM 组与安慰剂组峰值摄氧量在第 20 周时较基线变化的差异无统计学意义。在次要观察指标中,OM 组与安慰剂组相比,总运动负荷有所降低,通气效率及腕动计记录的日常活动变化有所提升,但差异无统计学意义。OM 组与安慰剂组不良反应和临床事件(如死亡、心衰、卒中或因急性冠脉综合征住院)的发生率均相似。METEORIC-HF 试验结果提示,与安慰剂相比,射血分数降低的心衰患者在接受指南指导下的最佳治疗方案时,OM 在 20 周内没有改善患者运动能力,总体安全性与安慰剂相当。由于心衰患者的病史通常较长,且合并多器官功能受损,20 周的短期心脏干预可能不足以抑制和逆转心衰对机体的总体影响,因此无法观察到 OM 对长期慢性心衰患者运动能力的改善。OM 在提高心衰患者生活质量方面的作用仍需要进一步研究。

3 OM 的临床应用展望

目前临床应用的增强心肌收缩力的药物主要为洋地黄类药物,其可改善患者心衰症状,但治疗窗窄,药物个体反应差异大,电解质紊乱患者应用风险高。研究发现,OM 在改善心肌收缩力的同时,对患者心率、血压、电解质稳态及肾功能无明显影响,不影响其他心衰药物应用,临床适用人群可能比洋地黄类药物更加广泛。OM 对心衰,尤其是射血分数降低的心衰患者具有潜在的治疗作用,对其治疗范围及不良反应仍需进行深入研究。

参 考 文 献

[1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.

[2] Patel PH, Nguyen M, Rodriguez R, et al. Omecamtiv mecarbil: a novel mechanistic and therapeutic approach to chronic heart failure management[J]. *Cureus*, 2021, 13(1):e12419.

[3] Alqatati F, Elbahnasawy M, Bugazia S, et al. Safety and efficacy of omecamtiv mecarbil for heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Indian Heart J*, 2022, 74(3):155-

162.

[4] Kaplinsky E, Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil[J]. *Drugs Context*, 2018, 7:212518.

[5] Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure[J]. *Science*, 2011, 331(6023):1439-1443.

[6] 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.

[7] Liu Y, White HD, Belknap B, et al. Omecamtiv mecarbil modulates the kinetic and motile properties of porcine β -cardiac myosin[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(10):1963-1975.

[8] Winkelmann DA, Forgacs E, Miller MT, et al. Structural basis for drug-induced allosteric changes to human β -cardiac myosin motor activity[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7974.

[9] Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4):522-527.

[10] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(12):1444-1455.

[11] Biering-Sørensen T, Minamisawa M, Claggett B, et al. Cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil improves left ventricular myocardial deformation in chronic heart failure: the COSMIC-HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(12):e008007.

[12] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Chronic oral study of myosin activation to increase contractility in heart failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10062):2895-2903.

[13] Felker GM, Solomon SD, McMurray JJV, et al. Effects of omecamtiv mecarbil on symptoms and health-related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the COSMIC-HF study[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(12):e007814.

[14] Biering-Sørensen T, Minamisawa M, Liu JK, et al. The effect of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on right ventricular structure and function in chronic systolic heart failure (COSMIC-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6):1052-1056.

[15] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.

[16] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):2160-2171.

[17] Shah SR, Ali A, Ikram S. Omecamtiv mecarbil use in systolic heart failure—results of the GALACTIC-HF trial[J]. *Expert*

- Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(4):407-409.
- [18] Felker GM, Solomon SD, Claggett B, et al. Assessment of omecamtiv mecarbil for the treatment of patients with severe heart failure: a post hoc analysis of data from the GALACTIC-HF randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(1): 26-34.
- [19] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(2):97-108.
- [20] Metra M, Pagnesi M, Claggett BL, et al. Effects of omecamtiv mecarbil in heart failure with reduced ejection fraction according to blood pressure: the GALACTIC-HF trial[J]. Eur Heart J, 2022, 43(48):5006-5016.
- [21] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of GALACTIC-HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(4):329-340.
- [22] Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, et al. Natriuretic peptides as biomarkers of treatment response in clinical trials of heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(7):564-569.
- [23] Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, et al. Effect of omecamtiv mecarbil on exercise capacity in chronic heart failure with reduced ejection fraction: the METEORIC-HF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 328(3):259-269.
- [24] Lewis GD, Docherty KF, Voors AA, et al. Developments in exercise capacity assessment in heart failure clinical trials and the rationale for the design of METEORIC-HF[J]. Circ Heart Fail, 2022, 15(5):e008970.

(收稿:2022-09-07 修回:2023-05-14)

(本文编辑:胡晓静)



美景不止于方寸之间
回归自然生活·拥有健康人生

中宣部宣教局 中国文明网