◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1249-1255

心肌肌球蛋白抑制剂 Aficamten 的循证进展与未来治疗方向——从机制探索到临床实践

王　琦[1]，邹云增[2]

[1]复旦大学附属中山医院全科医学科；
[2]复旦大学附属中山医院心血管病研究所，上海 200034

摘要　肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM）是一种常见的遗传性心肌病，其中梗阻型肥厚型心肌病（obstructive hypertrophic cardiomyopathy，oHCM）患者因左心室流出道（left ventricular outflow tract，LVOT）梗阻而面临较高的心力衰竭与心律失常风险。传统药物治疗主要以缓解症状为目标，难以逆转疾病的病理生理进程。心肌肌球蛋白抑制剂（cardiac myosin inhibitors，CMIs）的出现，标志着 HCM 治疗进入了靶向干预疾病核心机制的新时代。Aficamten 凭借其独特的药代动力学特征（如较短半衰期、较低药物相互作用风险）和卓越的疗效与安全性，在多项关键临床试验中证实可显著改善 oHCM 患者的运动耐量、症状和生活质量，并展现出逆转心脏重构的潜力。本文系统综述 Aficamten 的作用机制、药理学特性、临床开发历程及其在 HCM 治疗格局中的定位，并对未来个体化治疗和疾病修饰作用的研究方向进行展望。

关键词　Aficamten；心肌肌球蛋白抑制剂；肥厚型心肌病；左心室流出道梗阻；靶向治疗

中图分类号：R542.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1249-07
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.011

肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM）主要由编码肌小节蛋白的基因突变引起，其中 β-肌球蛋白重链（MYH7）和肌球蛋白结合蛋白 C（MYBPC3）突变占致病突变的 70% 以上。其核心病理生理特征是心肌肌球蛋白头部 ATP 酶活性异常升高，导致肌动蛋白-肌球蛋白横桥形成过度，心肌处于持续“超收缩”状态，同时伴随能量代谢异常和舒张功能障碍。在梗阻型肥厚型心肌病（obstructive hypertrophic cardiomyopathy，oHCM）患者中，收缩期二尖瓣前向运动（SAM 征）进一步加重左心室流出道（left ventricular outflow tract，LVOT），形成恶性循环[1-2]。

传统一线治疗药物（β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂）通过负性肌力和负性频率作用减慢心率、延长舒张期以减轻 LVOT 梗阻，但对心肌高收缩性病理基础无直接作用，对静息/激发后 LVOT 压差显著升高的患者疗效有限[3-4]。丙吡胺虽能进一步降低压差，但抗胆碱能和致心律失常副作用限制了其应用。药物难治性患者需接受室间隔减容术，但外科手术死亡率约 1%～2%，酒精消融术后 10%～15% 患者需植入永久起搏器，且两种方法均无法解决心肌舒张功能异常和疾病进展问题[5]。

首个心肌肌球蛋白抑制剂 Mavacamten 验证了靶向心肌肌球蛋白的有效性，但其半衰期长达 7～9 d，达稳态需 4～6 周，剂量调整周期长，且主要依赖 CYP2C19 和CYP3A4 代谢，药物相互作用风险高[6]。Aficamten（CK-274）作为第二代心肌肌球蛋白抑制剂，旨在克服上述局限性，提供起效更快、安全性更优、管理更便捷的治疗选择。

1　Aficamten 的作用机制与药理学优势

1.1　分子作用机制：别构抑制与动力学调控

Aficamten 是高选择性、可逆的小分子心肌肌球蛋白抑制剂，特异性结合于肌球蛋白 S1 结构域催化中心附近的独特别构位点（与 Mavacamten 结

2026-02-14 收稿　2026-06-04 修回
国家自然科学基金重点项目（82430016）；2026 年度上海市教育科学研究项目（C2026063）
王琦，男，博士，主治医师，研究方向：心力衰竭、心肌重构。
E-mail: wang.qi@zs-hospital.sh.cn
邹云增，通信作者，男，教授，博士生导师，研究方向：心力衰竭、心肌重构。
E-mail: zou.yunzeng@zs-hospital.sh.cn

合位点不同)。其核心作用机制是通过显著减慢ATP水解后无机磷酸盐(Pi)的释放速率[7],稳定肌球蛋白处于预动力冲程的弱肌动蛋白结合状态,阻断其向强结合发力状态的构象转变,从而减少有效横桥数量,从根本上纠正心肌高收缩状态[8]。

与Mavacamten"封存"肌球蛋白于超松弛状态的机制不同,Aficamten采用动力学调控模式,具有三大独特优势:(1)不显著改变心肌粗丝结构,对正常收缩功能影响更小;(2)作用高度可逆,停药后心功能数天内即可恢复至基线[9];(3)保留心肌肌球蛋白对生理刺激的反应性,能根据机体需要调节收缩力。细胞和动物模型证实,Aficamten可剂量依赖性降低心肌收缩力,有效治疗剂量下无心肌毒性或不可逆损伤[10-12](图1)。

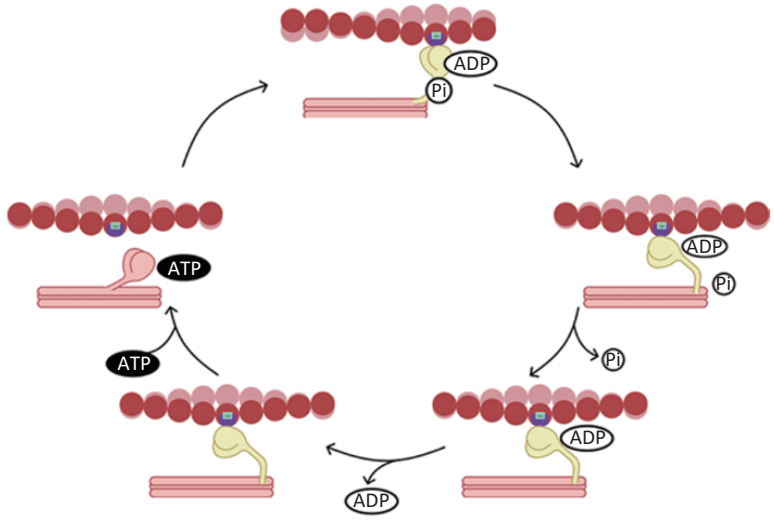


图1　Aficamten的分子作用机制

Fig.1　Molecular mechanism of action of Aficamten

1.2　药代动力学与药效学特征　Aficamten的药代动力学特征显著优于Mavacamten,为临床应用提供了坚实基础:(1)吸收与起效:口服后1.5~2.0 h达峰,吸收不受进食影响[13],患者可灵活选择服药时间,依从性好。(2)消除与稳态:中位半衰期约80 h,17 d即可达稳态(显著短于Mavacamten的4~6周),剂量调整灵活。每日一次给药即可维持稳定血药浓度[14],稳态峰谷比仅1.2,波动极小。(3)剂量线性关系:1~75 mg剂量范围内暴露量与剂量呈良好线性关系,疗效可预测,便于个体化滴定[8,15]。推荐最高剂量为20 mg qd,稳态C_{max}约336 ng/mL,谷浓度约288 ng/mL。(4)代谢与遗传影响:主要经CYP2C9(50%)、CYP3A(26%)和CYP2D6(21%)代谢。CYP2D6表型对药物暴露无显著临床影响,无需常规基因分型,简化了治疗流程[13,15]。(5)药物相互作用:本身不诱导/抑制主要CYP酶系,与常用心血管药物合用风险低[14]。合用强效CYP2D6抑制剂帕罗西汀仅使AUC升高27%,无需调整剂量;仅与多重强效CYP酶抑制剂合用时需考虑减量[16]。(6)特殊人群:轻中度肝肾功能异常[Child-Pugh A/B级、eGFR≥30 mL/(min·1.73 m^2)]患者无需调整剂量,中西方人群药代特征相似,支持全球广泛应用。

2　Aficamten的临床证据体系:从概念验证到长期获益

2.1　REDWOOD-HCM Ⅱ期:概念验证与人群拓展　该研究首次证实Aficamten在梗阻性和非梗阻性HCM(non-obstructive HCM, nHCM)中均有效。队列3进一步验证了Aficamten与丙吡胺联合使用的安全性和有效性,加用后患者静息LVOT-G平均降低44 mmHg,Valsalva后降低67 mmHg,70%患者NYHA分级改善≥1级,未观察到额外不良反应[17-19]。

2.2　SEQUOIA-HCM Ⅲ期:疗效确证与注册依据　作为Aficamten获批上市的核心研究,其结果显示治疗效果在所有预设亚组中一致,包括不同年龄、性别、基线NYHA分级、基线LVOT-G水平以及是否接受β受体阻滞剂背景治疗的患者。生物标志物方面,Aficamten组NT-proBNP平均下降57%,高敏肌钙蛋白Ⅰ下降28%,均显著优于安慰剂组[20]。

2.3　MAPLE-HCM Ⅲ期:头对头比较与治疗定位升级　该里程碑研究首次证明,Aficamten单药治

疗不仅能显著改善患者运动耐量，而且疗效全面优于传统一线治疗美托洛尔。值得注意的是，美托洛尔虽能有效降低心率和收缩压，但静息或Valsalva后、LVOT-G几乎无变化，而Aficamten组Valsalva后LVOT-G平均降低50 mmHg，静息压差组间差异达29.6 mmHg[21]。

2.4　FOREST-HCM：长期疗效与安全性验证　该研究模拟真实临床实践模式，证实Aficamten的疗效在长期治疗中持续维持，且安全性良好。新发房颤发生率仅1.0%，显著低于HCM自然病程中的房颤发生率，提示Aficamten可能通过逆转左心房重构降低心律失常风险[22]（表1）。

表1　Aficamten治疗oHCM的关键临床研究概要
Tab.1　Summary of key clinical trials of aficamten in oHCM

研究名称（阶段）	核心设计与目的	标准给药方案	主要结果（对照组*vs.*基线）	安全性概要	临床意义与定位
REDWOOD-HCM（Ⅱ期）	多中心、随机、双盲、安慰剂对照；分4个队列（3个梗阻性+1个nHCM探索不同人群的疗效与安全性	剂量递增探索个体化滴定至目标LVOT-G	疗效：治疗10周后，显著降低静息及Valsalva后LVOT压差，改善NYHA分级和NT-proBNP水平	不良事件与安慰剂相当无药物相关严重不良事件无治疗中断	全球首个概念验证研究首次证实对nHCM有效支持进入Ⅲ期临床试验
SEQUOIA-HCM（Ⅲ期）	全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照；282例症状性梗阻性HCM（含46例中国患者）确证24周治疗的疗效与安全性	起始5 mg qd；每2周递增5 mg；最高20 mg qd；根据LVOT-G和LVEF调整	主要终点：峰值摄氧量（pVO_2）显著改善 次要终点：全部10个预设终点均显著改善，包括KCCQ-CSS、NYHA分级、LVOT压差等	安全性良好，不良事件与安慰剂相当；Aficamten组有3.5%患者出现无症状、可逆的LVEF<50%，无相关心衰或停药事件	核心注册研究确立阿非卡坦在症状性梗阻性HCM中的标准治疗地位
MAPLE-HCM（Ⅲ期）	国际多中心、双盲、双模拟、头对头；175例症状性梗阻性HCM（含22例中国患者）对比阿非卡坦与美托洛尔的优效性	阿非卡坦：起始5 mg qd，每2周+5 mg，最高20 mg qd；美托洛尔：起始50 mg qd，每2周+50 mg，最高200 mg qd	主要终点：pVO_2改善显著优于美托洛尔 全面获益：在NYHA分级改善、KCCQ-CSS、LVOT压差、NT-proBNP、LAVI等方面均更优	两组总体不良事件发生率相似；Aficamten组剂量调整需求（5%）远低于美托洛尔组（30%）	全球首个CMI与β受体阻滞剂头对头研究证实阿非卡坦单药疗效显著优于美托洛尔推动HCM治疗从“对症”向“对因”转变
FOREST-HCM（Ⅱ/Ⅲ期）	开放标签延续性研究；296例完成前期试验的梗阻性HCM患者；评估长期（平均62周）疗效与安全性	延续前期个体化给药方案	疗效持久：LVOT压差降低、NYHA分级和KCCQ评分改善在长期随访中早期出现并持续维持 生物标志物：NT-proBNP和肌钙蛋白Ⅰ持续显著降低	长期耐受性良好；严重不良事件发生率低，极少患者因LVEF<50%需减量（10例，3.4%）或停药（1例）	证实长期治疗的疗效持续性和良好安全性支持临床长期应用

3　Aficamten与传统药物及介入治疗的对比

基于现有证据，Aficamten在HCM治疗中的策略建议如下[23-26]：（1）一线治疗：对于新诊断的症状性oHCM患者，可优先考虑Aficamten单药治疗，尤其是对β受体阻滞剂有禁忌或不能耐受的患者。（2）升级治疗：对于接受传统药物治疗但仍有症状的患者，应及时换用或加用Aficamten。（3）桥接治疗：对于计划接受室间隔减容术的患者，术前使用Aficamten可优化心功能状态，降低围手术期风险。nHCM：对于有症状的nHCM患者，在传统治疗效果不佳时，可考虑使用Aficamten（表2）。

4　Aficamten的适应证拓展与肥厚型心肌病未来治疗路径

4.1　nHC与特殊人群　nHCM约占HCM患者的30%，传统治疗手段疗效有限。REDWOOD-HCM

表 2　Aficamten 与传统药物及介入治疗的对比
Tab.2　Comparison of aficamten with conventional drugs and interventional therapy

对比维度	传统药物治疗(β受体阻滞剂/钙通道阻滞剂/丙吡胺)	Aficamten	介入/外科治疗(室间隔减容术)
核心作用机制	间接对症: 通过降低心率、减弱心肌收缩力、改善舒张功能减轻LVOT梗阻不直接干预疾病分子基础	直接对因: 心肌肌球蛋白抑制剂, 结合肌球蛋白S1结构域别构位点减慢磷酸盐释放, 减少肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成, 从根本上纠正心肌高收缩状态	物理解除: 通过外科切除或酒精消融肥厚室间隔直接解决解剖学梗阻问题
疗效特点	仅部分缓解症状; 对运动耐量改善有限(甚至可能降低, 如美托洛尔); 对长期预后无明确获益; 约30% ~ 50%患者疗效不佳或出现耐受	全面改善: 显著降低LVOT梯度、提升运动耐量(pVO_2)、改善NYHA分级和生活质量, 降低心衰生物标志物(NT-proBNP、肌钙蛋白), 疗效早期出现且长期持续, 对梗阻性和nHCM均有效	能快速、显著降低LVOT梯度; 可有效改善严重症状; 对心肌本身的高收缩性病理基础无作用; 对nHCM无效
适用人群	所有症状性HCM患者的一线基础治疗; 轻中度症状患者; 作为联合治疗的基础	传统药物疗效不佳或不耐受的症状性HCM 患者, oHCM和nHCM均适用, 不适合手术的高龄或多共病患者, 希望避免有创操作的患者	药物治疗无效的严重症状性oHCM(NYHA Ⅲ-Ⅳ级)、静息/激发LVOT-G≥50 mmHg、无手术禁忌证的患者
主要局限性	仅对症治疗, 无法阻止疾病进展, 疗效个体差异大, 存在心率、血压过度降低等剂量限制性副作用, 丙吡胺有抗心律失常副作用, 儿童使用受限	长期(5年)预后和安全性数据仍在积累, 治疗费用较高, 需定期监测LVEF调整剂量	有创操作, 存在手术风险; 并发症发生率较高; 对高龄或伴多种共病患者适应性差; 无法解决心肌舒张功能异常和非梗阻性病变
安全性与风险	β受体阻滞剂: 心动过缓、低血压、乏力、支气管痉挛。钙通道阻滞剂: 房室传导阻滞、低血压、便秘。丙吡胺: 口干、尿潴留、QT间期延长、致心律失常	总体耐受性极佳, 不良事件发生率与安慰剂相似; 主要风险: 一过性无症状LVEF降低 (3% ~ 5%), 可通过减量或停药恢复; 无严重药物相关死亡或永久停药事件	外科肌束切除: 死亡率约 1% ~ 2%, 并发症包括传导阻滞(需永久起搏器)、室间隔穿孔、主动脉瓣损伤; 酒精消融: 死亡率约1%, 并发症包括房室传导阻滞(10% ~ 15%)、心肌梗死、残余梗阻
临床治疗定位	HCM治疗的基础一线用药, 用于症状控制和基础管理	传统药物的升级替代选择; 有望成为症状性 oHCM的首选一线治疗; 可替代约30% ~ 50% 原本需要手术的患者; 可作为手术前的桥接治疗优化心功能	药物治疗完全无效后的最后防线, 仅用于严重梗阻且药物难治的患者
对治疗格局的影响	传统对症治疗模式的代表, 已应用数十年	推动HCM治疗从“对症管理”向“分子靶向对因治疗”转变, 重塑治疗流程	地位逐渐从“主要治疗”向 “补救性治疗”转变, 适用人群范围缩小

队列 4 研究首次证实 Aficamten 在 nHCM 中的有效性和安全性, 治疗 10 周后 55% 患者 NYHA 分级改善至少一级, 29% 症状完全缓解。2026 年 5 月 5 日, Cytokinetics 公布 ACACIA-HCM Ⅲ期试验阳性结果: 阿夫凯泰治疗症状性 nHCM, 36 周时 KCCQ-CSS 评分较安慰剂改善 3.0 分(P=0.021), pVO_2 改善 0.67 $mL·kg^{-1}·min^{-1}$(P=0.003), 双主要终点达标, 次要终点亦显著改善。作为第二代心肌肌球蛋白抑制剂, 其精准靶向病理机制, 有望成为全球首个 nHCM 对因治疗药物, 终结该领域长期无靶向药可用的局面[27]。

在特殊人群方面, 针对 12 至 18 岁青少年 oHCM 患者的 CEDAR-HCM 临床试验正在进行, 旨在评估 Aficamten 在儿童和青少年中的疗效、药代动力学和安全性。对于老年患者和合并多种心血管疾病的患者, Aficamten 短半衰期、低药物相

互作用风险的特点使其具有显著优势[10]。

4.2　心脏重构与疾病修饰作用　越来越多的证据表明，Aficamten 不仅能缓解症状，还具有逆转心脏重构的潜在疾病修饰作用。SEQUOIA-HCM CMR 亚组研究显示，治疗 24 周后患者左心室质量指数（LVMI）显著降低 15 g/m^2，最大左心室壁厚减少 2.1 mm，左心房容量指数降低 13 mL/m^2，同时原生 T1 松弛时间和细胞外体积分数下降，提示心肌纤维化程度减轻[28]。FOREST-HCM 研究证实这些结构改善在治疗 48 周后持续存在。

心脏重构的逆转与 HCM 患者的长期预后密切相关。但目前尚缺乏 Aficamten 对硬终点事件影响的长期数据，未来需要更长时间的随访研究来明确其疾病修饰作用的临床意义。

5　临床应用现状

Aficamten 于 2025 年 12 月 17 日在中国首次获批，用于治疗有症状的成人梗阻性肥厚型心肌病[29]。随后在美国（2025 年 12 月 19 日）[30]和欧盟（2026 年 2 月 12 日）[31]获得了该适应症的批准。

6　讨论

HCM 长期缺乏针对核心病理的治疗手段，传统对症治疗及有创干预无法阻止疾病进展[32-33]，约 30% ~ 50% 患者疗效不佳。心肌肌球蛋白抑制剂开启了 HCM 靶向治疗新时代，第二代药物 Aficamten 凭借独特机制与药理学优势，快速完成临床开发，为 HCM 治疗带来革命性突破[17,34-35]。

Aficamten 通过结合心肌球蛋白 S1 结构域独特别构位点，以“动力学调控”模式纠正心肌高收缩状态，与 Mavacamten“封存”肌球蛋白的机制不同，其不改变心肌粗丝结构，作用可逆且保留心肌生理反应性。多项临床试验构建了完整循证链条：REDWOOD-HCM 首次证实其对 oHCM 和 nHCM 均有效；含 16% 中国患者的 SEQUOIA-HCM 确证其可显著提升患者峰值摄氧量 1.74 mL·kg^{-1}·min^{-1}；里程碑式的 MAPLE-HCM 头对头研究显示，Aficamten 单药疗效全面优于美托洛尔，直接挑战 β 受体阻滞剂的一线地位。Saddique 等的 Meta 分析进一步验证，其可使静息及 Valsalva 后 LVOT 压差分别降低 38.5、50.9 mmHg（I^2=0%），64.9% 患者 NYHA 分级改善≥1 级；FOREST-HCM 证实疗效可维持 62 周，新发房颤发生率仅 1.0%。

Aficamten 彻底重塑了 HCM 治疗格局：相较于传统药物，其直接靶向核心病理；相较于室间隔减容术，为无创治疗且适用人群更广；相较于第一代 Mavacamten，其半衰期更短、达稳态更快，无需常规基因分型，LVEF<50% 发生率仅 3% ~ 5%，临床管理更便捷。其临床定位已从传统治疗无效后的升级选择，转变为症状性 oHCM 的首选一线治疗候选。

在治疗策略层面，Aficamten 与其他新型分子靶向药物（如心肌肌球蛋白抑制剂 Mavacamten、基因编辑、RNA 干预、其他小分子调节剂等）联合或序贯使用的前景引起广泛关注。当前研究多为 Aficamten 单药或与传统药物（β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、丙吡胺等）联合的探索，且已有数据提示 Aficamten 联合丙吡胺虽安全但未带来额外疗效提升[32]。与此同时，Aficamten 与 Mavacamten 等同类药物在作用机制、药代动力学及安全性方面存在差异，联合或序贯应用有可能为不同遗传背景、表型或对单药反应不佳的患者带来更优个体化治疗方案。考虑到心肌肌球蛋白抑制剂在改善心脏结构和功能方面的优势，未来联合分子靶向药物或与传统药物的优化组合，有望进一步提升 HCM 患者的综合获益[36]。

现有研究仍存在局限：长期硬终点数据缺失，研究人群代表性不足，缺乏特殊人群及基因型分层数据；nHCM 阳性结果已公布，完整数据待发表。未来需开展大规模长期随访研究，拓展特殊人群证据，通过 ACACIA-HCM 确证 nHCM 疗效，优化联合治疗方案，探索精准生物标志物及早期干预价值。

综上，Aficamten 实现了 HCM 从“症状管理”到“病因治疗”的范式转变，全面改善 oHCM 患者临床结局且安全性良好。随着研究深入，其有望成为 HCM 治疗新标准，重塑疾病治疗格局。

参考文献

[1] Pagel PS, Hang D, Freed JK, et al. Advances in cardiovascular pharmacotherapy I cardiac myosin inhibitors [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2025, 39(5): 1287-1305.

[2] Abunada A, Shah M, Kumar A, et al. Efficacy and safety of cardiac myosin inhibitors for symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Cardiovasc Med, 2025, 11: 1477487.

[3] Gollapudi SK, Ma W, Chakravarthy S, et al. Two classes of myosin inhibitors, para-nitroblebbistatin and mavacamten, stabilize β-cardiac myosin in different structural and functional states [J]. J Mol Biol, 2021,

433(23): 167295.
[4] 唐媛媛, 唐博謇, 严晓伟, 等. 肥厚梗阻型与非梗阻型心肌病的临床特点和预后分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(2): 195-198.
[5] Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, et al. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments [J]. Eur Heart J, 2023, 44(8): 656-667.
[6] Ogieuhi IJ, Ajekiigbe VO, Adeyemi BA, et al. Cardiac myosin inhibitors: efficacy, safety and future directions of aficamten in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. Egypt Heart J, 2025, 77(1): 61.
[7] Mohran S, Kooiker KB, Naim A, et al. Myosin modulator Aficamten inhibits force in cardiac muscle by altering myosin's biochemical activity without changing thick filament structure [J]. JACC Basic Transl Sci, 2026, 11(1): 101449.
[8] Coats CJ, Masri A, Nassif ME, et al. Dosing and safety profile of aficamten in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from SEQUOIA-HCM [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(15): e035993.
[9] Pugsley MK, Hwee DT, Winters BR, et al. A characterization of the nonclinical pharmacology and toxicology of aficamten, a reversible allosteric inhibitor of cardiac myosin [J]. Int J Toxicol, 2025, 44(3): 211-234.
[10] Lim J, Kim HK. Cardiac myosin inhibitors in hypertrophic cardiomyopathy [J]. J Cardiovasc Imaging, 2025, 33(1): 7.
[11] Ramadan MM, Al-Najjar RA, Abady RS, et al. Mavacamten cardiac myosin inhibitor: clinical applications and future perspectives [J]. Cureus, 2025, 17(4): e82722.
[12] Dalo JD, Weisman ND, White CM. Mavacamten, a first-in-class cardiac myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Ann Pharmacother, 2023, 57(4): 489-502.
[13] 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.
[14] 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.
[15] Zhao X, Liu H, Tian W, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of aficamten in healthy Chinese participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1227470.
[16] Xu D, Divanji P, Griffith A, et al. Pharmacokinetics, disposition, and biotransformation of the cardiac myosin inhibitor aficamten in humans [J]. Pharmacol Res Perspect, 2024, 12(5): e70006.
[17] Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am Coll Cardiol, 2023, 81(1): 34-45.
[18] 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, 29(11): 1576-1582.
[19] Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, et al. Efficacy and safety of aficamten in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4 [J]. J Card Fail, 2024, 30(11): 1439-1448.
[20] Saleh D, Eskandari M, Choudhury L. Aficamten in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Future Cardiol, 2025, 21(9): 685-691.
[21] Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al. Aficamten or metoprolol monotherapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2025, 393(10): 949-960.
[22] Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, et al. Aficamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: 48-week results from FOREST-HCM [J]. JACC Heart Fail, 2025, 13(8): 102496.
[23] Sebastian SA, Padda I, Lehr EJ, et al. Aficamten: a breakthrough therapy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2023, 23(5): 519-532.
[24] Kukowka A, Droździk M. Cardiac myosin inhibitors in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy: clinical trials and future challenges [J]. Biomolecules, 2025, 15(8): 1098.
[25] Davis BJ, Volk H, Nguyen O, et al. Safety and efficacy of mavacamten and aficamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. J Am Heart Assoc, 2025, 14(6): e038758.
[26] Hasana U, Korpal M, Haider F, et al. Cardiac myosin inhibitors for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Med Surg (Lond), 2025, 87(6): 3810-3818.
[27] 《心肌肌球蛋白抑制剂药物治疗专家共识》工作组, 张志玲. 心肌肌球蛋白抑制剂药物治疗专家共识 [J]. 临床药物治疗杂志, 2026, 24(3): 1-13.
[28] Masri A, Cardoso RN, Abraham TP, et al. Effect of aficamten on cardiac structure and function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM CMR Substudy [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(19): 1806-1817.

[29] Cytokinetics. Cytokinetics announces NMPA approval of MYQORZO® (aficamten) in China for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [EB/OL]. (2025-12-17) [2026-09-17]. https://ir.cytokinetics.com/press-releases/press-release-details/2025/Cytokinetics-Announces-NMPA-Approval-of-MYQORZO-aficamten-in-China--for-Patients-with-Obstructive-Hypertrophic-Cardiomyopathy/default.aspx.

[30] US FDA. Myqorzo (aficamten): NDA approval [EB/OL] (2025-03-09) [2026-09-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appleletter/2025/219083Orig1s000ltr.pdf.

[31] Cytokinetics. Cytokinetics announces European Commission approval of MYQORZO® (aficamten) for the treatment of adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [EB/OL]. (2026-02-17) [2026-09-17]. https://ir.cytokinetics.com/press-releases/press-release-details/2026/Cytokinetics-Announces-European-Commission-Approval-of-MYQORZO-aficamten-for-the-Treatment-of-Adults-with-Symptomatic-Obstructive-Hypertrophic-Cardiomyopathy/default.aspx.

[32] Masri A, Maron MS, Abraham TP, et al. Concomitant Aficamten and disopyramide in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. JACC Heart Fail, 2026, 14(2): 102441.

[33] Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, et al. Study design and rationale of EXPLORER-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(6): e006853.

[34] 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): e533-557.

[35] 彭娟, 范琳琳, 李然宜, 等. 心力衰竭药物治疗的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 373-381.

[36] Hegde SM, Wang X, Garcia-Pavia P, et al. Effect of aficamten compared with metoprolol on echocardiographic measures in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: MAPLE-HCM [J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 86(24): 2452-2467.

Evidence-based progress and future therapeutic directions of myosin inhibitor aficamten—from mechanistic exploration to clinical practice

WANG Qi[1], ZOU Yunzeng[2]

[1] Department of General Medicine, Zhongshan Hospital of Fudan University; [2] Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200034, China

ABSTRACT Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common inherited cardiomyopathy, in which patients with the obstructive form (oHCM) face an elevated risk of heart failure and arrhythmias due to left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction. Traditional drug therapies primarily aim to alleviate symptoms and are often unable to reverse the pathophysiological progression of the disease. The advent of cardiac myosin inhibitors (CMIs) marks the entry of HCM treatment into a new era of targeted intervention addressing the core disease mechanism. With its unique pharmacokinetic profile—such as a short half-life and low risk of drug-drug interactions—along with outstanding efficacy and safety, Aficamten has been demonstrated in multiple key clinical trials to significantly improve exercise capacity, symptoms, and quality of life in patients with oHCM, while also showing potential for reversing cardiac remodeling. This article systematically reviews the mechanism of action, pharmacological properties, clinical development history of Aficamten, and its position within the HCM treatment landscape, and offers perspectives on future research directions for personalized therapy and disease-modifying effects.

KEYWORDS Aficamten; cardiac myosin inhibitors; hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular outflow tract obstruction; targeted therapy