

# 正性肌力药物治疗心力衰竭新进展

熊珂<sup>1,2</sup>, 乔斌杰<sup>1,2</sup>, 梁林园<sup>1,2</sup>, 寿锡凌<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院心血管内二科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月19日

## 摘要

心力衰竭是心脏疾病发展的终末阶段, 尽管目前器械治疗及生物疗法日新月异, 正性肌力药在心衰治疗中仍处于重要地位, 其通过增加心脏输出量、降低心室充盈压, 改善外周灌注的方式保证重要器官的血液供应。但研究表明正性肌力药物的不良反应可能导致患者病情恶化, 增加死亡风险。近年来, 几款新型正性肌力药物的面世为临床用药提供更多选择, 本文将从作用机制、临床效果、研究现状及指南推荐等方面, 就传统正性肌力药物, 如洋地黄、儿茶酚胺类等, 以及新型正性肌力类药物, 如钙离子增敏剂、omecantiv mecarbil等药物作一综述。

## 关键词

正性肌力药, 心力衰竭, Omecantiv Mecarbil

# New Progress of Positive Inotropic Drugs in the Treatment of Heart Failure

Ke Xiong<sup>1,2</sup>, Binjie Qiao<sup>1,2</sup>, Linyuan Liang<sup>1,2</sup>, Xiling Shou<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Second Department of Cardiovascular Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 6<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 19<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Heart failure is the final stage of the development of heart disease. Although the device treatment and biological therapy are changing with each passing day, positive inotropic drugs are still in an important position in the treatment of heart failure. They ensure the blood supply of important

\*通讯作者。

organs by increasing cardiac output, reducing ventricular filling pressure and improving peripheral perfusion. However, studies have shown that the adverse reactions of positive inotropic drugs may lead to the deterioration of patients' condition and increase the risk of death. In recent years, the emergence of several new positive inotropic drugs provides more choices for clinical medication. This paper will review the traditional positive inotropic drugs, such as digitalis and catecholamines, as well as new positive inotropic drugs, such as calcium sensitizer, omecamtiv mecarbil and so on.

## Keywords

Inotropic Drug, Heart Failure, Omecamtiv Mecarbil

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心力衰竭不是单一的病理诊断,而是因心脏的结构和/或功能异常,导致平静和/或运动时心内腔内压升高和/或心输出量不足,引起发生如呼吸困难、外周水肿等表现的一系列临床综合征[1]。目前我国心血管病患人数约有 2.9 亿,心力衰竭患者高达 450 万,且心衰患病率及死亡率仍呈上升趋势[2]。心力衰竭已成为了我国亟需解决的严重公共卫生问题,改善心衰患者的生存质量,降低住院率及病死率十分迫切。

心肌收缩力下降是心衰发展过程中核心一环,增强心肌收缩功能是临床心衰治疗的重要方向,尤其对于顽固性心衰及急性射血分数降低性心衰来说,正性肌力类药物可明显增加心输出量、降低左室充盈压,达到改善患者症状、延缓疾病进展的目的。然而正性肌力药物的使用价值及安全性评价一直存在争议,临床应用存在一定局限性[3],有报道称正性肌力药长期应用会导致患者预后恶化,过度应用正性肌力药物可能会增加能量的供需矛盾,增加其死亡风险[4]。出于安全考虑,患者在没有低血压或低灌注的情况下,不常规推荐选择使用正性肌力药物[5]。

正性肌力药物对心肌收缩力的调节主要是通过增加细胞内  $Ca^{2+}$ 浓度(上游机制),提高  $Ca^{2+}$ 与肌钙蛋白 C 的亲合力(中间机制),或促进  $Ca^{2+}$ 与肌钙蛋白 C 结合后的过程(下游机制)来实现的。传统药物如洋地黄、儿茶酚胺类以及磷酸二酯酶抑制剂等通常是对心肌兴奋-收缩耦联的上游机制起作用,不可避免地引起细胞内  $Ca^{2+}$ 超载,导致心肌缺血缺氧以及恶性心律失常的发生[6] [7] [8]。在细胞层面上,这些药也会引起心肌细胞肥厚信号传导通路及细胞凋亡信号传导通路激活,产生不良预后[8] [9]。临床上迫切需要新型正性肌力药物来避免这些不良影响, $Ca^{2+}$ 增敏剂左西孟旦的上市一定程度上似乎缓解了这种尴尬,但临床研究发现左西孟旦虽改善了患者血流动力学问题,对长期预后的意义并不大[10]。考虑到现有药物的各种问题,一种心脏肌球蛋白激动剂 Omecamtiv mecarbil 可能会成为心衰药物治疗新的曙光。

## 2. 传统正性肌力药物

### 2.1. 洋地黄类

洋地黄类药物作为经典的正性肌力药在临床中应用已经超过 200 年,目前国内常用的药物剂型包括原生苷去乙酰毛花苷及其次生苷元地高辛,近期研究发现我国住院心衰患者洋地黄制剂的使用率约为

11%，部分工作者对此类药物使用存在一定困惑，有不规范用药的情况发生。洋地黄类药物主要药理机制是通过抑制细胞膜上的钠-钾三磷酸腺苷酶(Sodium potassium adenosine triphosphatase)，升高细胞内 $\text{Na}^+$ 浓度，促进 $\text{Ca}^{2+}$ 通过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体进入细胞内，增加 $\text{Ca}^{2+}$ 与心肌收缩蛋白相互结合，发挥正性肌力作用。洋地黄也存在负性传导作用，在提高迷走神经兴奋性的基础上，能提高主动脉弓、颈动脉窦及胸腔内压力感受器的敏感性，降低窦房结自律性、减慢房室结传导速度，减慢心率[11][12]。国内外指南[11][13][14]均提出在应用利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂，仍持续有症状的慢性射血分数降低性心衰(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者可使用地高辛来控制。相关临床研究中尚无地高辛对房颤合并HFrEF患者的随机对照实验，但有证据表明接受地高辛治疗的房颤患者发生不良事件的风险有所提高[15]，而有一项非随机对照试验显示，地高辛对HFrEF合并房颤患者的死亡率似乎没有太大影响。有学者提出在无法获取其他治疗方案的情况下，应用地高辛会对房颤伴快速心室的HFrEF患者会有较大帮助[16][17]。地高辛窗口相对较窄，较高的血药浓度也会带来一系列不良反应，在近些年众多新型抗心衰药物兴起的背景下，洋地黄类药物在指南中的推荐级别有所降低。

## 2.2. 儿茶酚胺类

尽管有明确的证据表明正性肌力药物不能改善患者长期预后，但在临床工作中，多巴胺、多巴酚丁胺等儿茶酚胺类的正性肌力药物依然是改善急性加重期心衰血流动力学、挽救患者生命的重要措施。多巴胺是儿茶酚胺合成途径中去甲肾上腺素的直接前体，是一种具有多种功能的内源性神经递质，对心血管的作用与剂量有很大关系。当剂量 $< 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 时，多巴胺D1受体被激活，发挥扩管作用，冠状动脉、肾动脉等血管扩张，利尿剂的反应性也会增强；当剂量保持在 $3\sim 10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 时， $\beta$ 受体被激活，交感神经末梢突触对去甲肾上腺素释放增加，再摄取减少，产生心肌收缩力增强、心率加快的效应；而当剂量在 $10\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 时， $\alpha$ 受体激活引起外周血管收缩，肺动脉压力升高及心脏后负荷的增加，因此大剂量的多巴胺不能应用于急性心衰患者中。实际工作中，多巴胺常与其他药物合并使用，例如对心衰伴水肿的患者，常在应用利尿剂的基础上使用多巴胺以增强其利尿功能。但值得注意的是此类药物在连续应用超过72小时，可能会产生耐药性，长期使用会增加死亡风险[18]。

在心源性休克患者中，神经内分泌轴激活诱发血管收缩和心动过速，理想的药物治疗是能增加心肌收缩力而不加重外周阻力，多巴酚丁胺就是可以满足这些需求的药物。多巴酚丁胺是一种合成的静脉类儿茶酚胺制剂，它对 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 肾上腺受体都有直接的激动作用，且不易引起血管收缩及心动过速，被广泛应用于心衰及心源性休克的治疗中。研究显示其对心源性休克患者的改善情况要优于米力农，而二者对血流动力学的影响差异不大。多巴酚丁胺在增加心排的同时增加了心肌耗氧量，这可能会导致恶性心律失常的发生[19]。

## 2.3. 磷酸二酯酶抑制剂

环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)是调节细胞内钙离子的第二信使，磷酸二酯酶可以分解细胞内的环磷酸腺苷。因此，磷酸二酯酶抑制剂启用可保留细胞内cAMP间接增加细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度，达到提高心肌收缩力的效果，临床常用于治疗急性心力衰竭和慢性心力衰竭加重期。磷酸二酯酶III抑制剂米力农还能够促进血管平滑肌细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 外流，产生舒血管效应。其舒血管作用可以降低肺动脉压力，改善右室功能，在肺动脉高压及右心衰的患者中也有较高的应用价值。但在一项慢性心力衰竭加重期静脉注射米力农的前瞻性试验中发现，米力农组无法降低60天心血管全因死亡率及住院天数，其终点事件与对照组相比也无明显差异，并可能使缺血性心衰病情恶化，有更高的严重房性心律失常及持续性低血压的不良风险[20]。《2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南》推荐在急性心衰患者中应用米

力农 3~5 天, 推荐级别为 IIB 类。

### 3. 新型正性肌力药

#### 3.1. 钙离子增敏剂

钙离子增敏剂主要作用在兴奋-收缩耦联的下游机制, 提高肌钙蛋白 C (Cardiac troponin C, cTnC)对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性, 在不增加心率及心肌耗氧的情况下增强心肌收缩力, 迅速改善重度心力衰竭患者紊乱的血流动力学问题。其独特的药理机制避免了引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载而引起恶性心律失常的风险。可通过开放血管平滑肌上及心肌线粒体中的  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道蛋白, 发挥扩张外周血管的作用[21], 激活心肌线粒体中  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通道, 减轻细胞缺血再灌注损伤[22]。研究显示左西孟旦可显著降低心衰患者 14 天及 180 天全因死亡率, 且在常规剂量下并不增加心肌缺血及低血压事件的发生。另外有文章指出, 左西孟旦能改善冠脉介入术后急性心衰时的血流动力学参数及心功能, 但远期获益尚不明确。与传统正性肌力药物相比, 左西孟旦虽可稳定心衰症状, 改善血流动力学, 但对预后获益并不明显[23]。《2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南》推荐其代表药物左西孟旦在心衰治疗中的等级为 IIB 类。

#### 3.2. 肌球蛋白激动剂

Omecamtiv mecarbil (OM) 是一种新型肌球蛋白激动剂, 特异性作用在心肌肌球蛋白上, 能够在不增加心肌耗氧的前提下, 延长心脏收缩期射血时间(Systolic ejection time, SET), 增加每搏输出量(Stroke volume, SV), 改善心功能。临床前期, Shen 团队在心衰犬模型[24]中研究以及 Malik 团队对大鼠及犬类进行的研究就发现了这个现象。OM 的 I 期临床研究是 OM 的首次人体研究是 Teerlink 等[25]设计的一项双盲、剂量递增实验, 34 名健康男性每周一次地接受 6 h OM 或安慰剂静脉输注, 共持续 4 周, 研究最终确定 OM 的最大耐受剂量为 0.5 mg/kg/h, 但实验中有 6 名患者最高可耐受至 0.625 mg/kg/h, 总体可耐受的最大血药浓度为 1203 ng/mL, 在分析 OM 的药效学和药代动力学时发现, 药物对心肌收缩功能的影响具有高度的剂量相关性, 而对舒张功能的影响不明显。为了研究 OM 对收缩性心衰的具体影响, 以及在患者中的安全性和耐受性, Cleland 等[26]进行了 OM 的 II 期临床研究, 研究结果显示, 在一定的血药浓度范围内, OM 在收缩性心衰患者中耐受性良好, 接受 OM 输注的心衰患者 SET、SV 和短轴缩短率均以药物浓度依赖性的方式增加, 对于耐受所有研究药物输注的患者, 没有出现与剂量或输注持续时间相关的不良事件。另一项 II 期临床研究 ATOMIC-AHF [27], Teerlink 等评估了在急性心衰患者中静脉使用 OM 的药代动力学、药效学特征以及药物的有效性、安全性和耐受性, 结果发现, 接受 OM 治疗的 AHF 患者均达到改善呼吸困难的主要终点和任何预先设定的次要终点事件, 但是在补充分析中发现, 与同时进行的安慰剂组相比, 剂量较高的 OM 队列呼吸困难缓解程度更高, 这一发现支持高剂量 OM 对改善呼吸困难的潜在作用。为了进一步研究 OM 口服制剂改善心功能的目标血药浓度, Teerlink 团队再次进行了一项为期 20 天的随机对照研究 COSMIC-HF [28], 总体来看, 实验组和对照组临床不良事件发生率相似, OM 并不增加患者心动过速、低血压、恶性心律失常、心肌缺血以及心肌梗死的发生率。虽然接受 OM 治疗的部分患者血浆 cTnI 水平略有升高, 但经评定这与心肌缺血或者心肌梗死无关, 并且升高的 cTnI 在停药后 4 周内均恢复到基线水平。OM 的一项全球多中心、随机对照研究 GALACTIC-HF [29]已经完成, 该研究的主要目的是探索 OM 对 HFrEF 患者心血管结局的影响, 评估 OM 是否可以安全地应用在预防心衰事件发生以及延缓心血管死亡等方面。结果分析, OM 组患者发生主要终点事件的相对风险比安慰剂组低 8% (绝对值降低 2.1%), 显示出了 OM 对心血管结局具有良好的改善作用, 然而药物并没有达到改善心血管死亡的预期结局, 这与之前 COSMIC-HF 研究中药物可以降低左心室内径等改善心功能的结果不太相符, 但可能是部分的入组患者病情过于严重导致的。目前正在进行的一项 III 期临床研究

METOMIC-HF [30]将基于临床前及临床研究结论来验证OM是否可以提高HFrEF患者运动能力及生活质量。然而由于在新冠大流行期间在许多地方无法进行相应随访,研究工作不得已暂停,研究人员或将调整计划继续完成后续测试。

#### 4. 讨论

正性肌力药是克服充血性心力衰竭急性加重期血流动力学问题是必不可少的药物,同时指南也提到短期静脉应用正性肌力药物可增加心输出量,升高血压,增加组织低灌注,维持重要脏器功能。如今我们使用正性肌力药主要是通过促进 $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞内的方式来提高收缩功能,不可避免地引起细胞内钙超载从而发生心律失常和心肌细胞损伤的潜在风险,最终导致疾病死亡率的增加。此外,一些药物还存在与自身特性相关的问题,如发生恶性心律失常,药物治疗窗口窄,血浆半衰期长,个体血药浓度差异大,以及耐药性。我们需要仔细分析患者病情,根据临床实际情况,选择合适的正性肌力药,尽量给患者带来更好的临床获益,同时期待更多优秀的、不良反应少的药物出现。OM在心衰治疗中表现出了巨大的潜力,可能会为心力衰竭的治疗和管理提供一个更新、更好的方案。

#### 参考文献

- [1] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] Teerlink, J.R. (2009) A Novel Approach to Improve Cardiac Performance: Cardiac Myosin Activators. *Heart Fail Rev*, **14**, Article No. 289. <https://doi.org/10.1007/s10741-009-9135-0>
- [4] Burger, A.J., Horton, D.P., LeJemtel, T., Ghali, J.K., Torre, G., Dennish, G., *et al.* (2002) Effect of Nesiritide (B-Type Natriuretic Peptide) and Dobutamine on Ventricular Arrhythmias in the Treatment of Patients with Acutely Decompensated Congestive Heart Failure: The PRECEDENT Study. *American Heart Journal*, **144**, 1102-1108. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.125620>
- [5] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G., Coats, A.J., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Kardiologia Polska*, **74**, 1037-1147. <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0141>
- [6] Overgaard, C.B. and Dzavik, V. (2008) Inotropes and Vasopressors: Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *Circulation*, **118**, 1047-1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840>
- [7] Wang, X.C., Zhu, D.M. and Shan, Y.X. (2015) Dobutamine Therapy Is Associated with Worse Clinical Outcomes Compared with Nesiritide Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **15**, 429-437. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0134-3>
- [8] Bristow, M.R. (2011) Treatment of Chronic Heart Failure with Beta-Adrenergic Receptor Antagonists: A Convergence of Receptor Pharmacology and Clinical Cardiology. *Circulation Research*, **109**, 1176-1194. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.245092>
- [9] Lohse, M.J., Engelhardt, S. and Eschenhagen, T. (2003) What Is the Role of Beta-Adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circulation Research*, **93**, 896-906. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000102042.83024.CA>
- [10] Pollesello, P., Parissis, J., Kivikko, M., and Harjola, V.P. (2016) Levosimendan Meta-Analyses: Is There a Pattern in the Effect on Mortality? *International Journal of Cardiology*, **209**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.014>
- [11] 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. 洋地黄类药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 857-864.
- [12] Ziff, O.J. and Kotecha, D. (2016) Digoxin: The Good and the Bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **26**, 585-595. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.011>
- [13] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 891-975.

- <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- [14] Adams Jr., K.F., Butler, J., Patterson, J.H., Gattis Stough, W., Bauman, J.L., van Veldhuisen, D.J., *et al.* (2016) Dose Response Characterization of the Association of Serum Digoxin Concentration with Mortality Outcomes in the Digitalis Investigation Group Trial. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 1072-1081. <https://doi.org/10.1002/ejhf.584>
- [15] Vamos, M., Erath, J.W. and Hohnloser, S.H. (2015) Digoxin-Associated Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *European Heart Journal*, **36**, 1831-1838. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv143>
- [16] Bavishi, C., Khan, A.R. and Ather, S. (2015) Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, **188**, 99-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.031>
- [17] Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M., *et al.* (2010) Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, **362**, 1363-1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1001337>
- [18] Francis, G.S., Bartos, J.A. and Adatya, S. (2014) Inotropes. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2069-2078. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.016>
- [19] Lewis, T.C., Aberle, C., Altschuler, D., Piper, G.L. and Papadopoulos, J. (2019) Comparative Effectiveness and Safety between Milrinone or Dobutamine as Initial Inotrope Therapy in Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 130-138. <https://doi.org/10.1177/1074248418797357>
- [20] Cuffe, M.S., Califf, R.M., Adams Jr., K.F., Benza, R., Bourge, R., Colucci, W.S., *et al.* (2002) Short-Term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **287**, 1541-1547. <https://doi.org/10.1001/jama.287.12.1541>
- [21] Kersten, J.R., Montgomery, M.W., Pagel, P.S. and Warltier, D.C. (2000) Levosimendan, a New Positive Inotropic Drug, Decreases Myocardial Infarct Size via Activation of K(ATP) Channels. *Anesthesia & Analgesia*, **90**, 5-11. <https://doi.org/10.1097/00000539-200001000-00003>
- [22] Papp, Z., Édes, I., Fruhwald, S., De Hert, S.G., Salmenperä, M., Leppikangas, H., *et al.* (2012) Levosimendan: Molecular Mechanisms and Clinical Implications: Consensus of Experts on the Mechanisms of Action of Levosimendan. *International Journal of Cardiology*, **159**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.022>
- [23] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
- [24] Shen, Y.T., Malik, F.I., Zhao, X., Depre, C., Dhar, S.K., Abarzúa, P., *et al.* (2010) Improvement of Cardiac Function by a Cardiac Myosin Activator in Conscious Dogs with Systolic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, **3**, 522-527. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930321>
- [25] Teerlink, J.R., Clarke, C.P., Saikali, K.G., Lee, J.H., Chen, M.M., Escandon, R.D., *et al.* (2011) Dose-Dependent Augmentation of Cardiac Systolic Function with the Selective Cardiac Myosin Activator, Omecamtiv Mecarbil: A First-in-Man Study. *Lancet*, **378**, 667-675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61219-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61219-1)
- [26] Cleland, J.G., Teerlink, J.R., Senior, R., Nifontov, E.M., Mc Murray, J.J., Lang, C.C., *et al.* (2011) The Effects of the Cardiac Myosin Activator, Omecamtiv Mecarbil, on Cardiac Function in Systolic Heart Failure: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover, Dose-Ranging Phase 2 Trial. *Lancet*, **378**, 676-683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61126-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61126-4)
- [27] Teerlink, J.R., Felker, G.M., McMurray, J.J.V., Ponikowski, P., Metra, M., Filippatos, G.S., *et al.* (2016) Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1444-1455. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.031>
- [28] Teerlink, J.R., Felker, G.M., McMurray, J.J., Solomon, S.D., Adams Jr., K.F., Cleland, J.G., *et al.* (2016) Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): A Phase 2, Pharmacokinetic, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **388**, 2895-2903. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32049-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32049-9)
- [29] Teerlink, J.R., Diaz, R., Felker, G.M., McMurray, J.J.V., Metra, M., Solomon, S.D., *et al.* (2021) Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **384**, 105-116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2025797>
- [30] Lewis, G.D., Docherty, K.F., Voors, A.A., Cohen-Solal, A., Metra, M., Whellan, D.J., *et al.* (2022) Developments in Exercise Capacity Assessment in Heart Failure Clinical Trials and the Rationale for the Design of METEORIC-HF. *Circulation: Heart Failure*, **15**, e008970. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008970>