

Treatment of Heart Failure Patients Using Omecamtiv Mecarbil and Danicamtiv as Cardiac Myosin Activators OP

Yulan JIN¹*, Xiaoliang WU², Xiangying ZHOU¹

¹ *Department of Critical Care Medicine, Dongyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Dongyang City 322100, China*

² *Department of Critical Care Medicine, Hangzhou The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou City 310006, China*

SUMMARY. Heart failure (HF) is one of the serious and leading threats to human lives with increasing incidence throughout the world. Presently available therapeutic agents for treatment of heart failure patients have serious safety issues and efficacy limitations. Therefore, an urgent need for the development of novel and efficient therapeutic agents against heart failure continues to be a challenge for clinicians globally. During the last decade a novel class of myosin activators which act as positive inotropic drugs have attracted the interest of Clinicians. These compounds act by the modulation of activity of myosin motor proteins through their interaction with chemo-mechanical actin–myosin cross bridge cycle. Myosin activators have been found to enhance the cardiac contractions without increasing the requirement of oxygen. The present review demonstrates the role of myosin activators as therapeutic agents for the treatment of heart failure. Myosin activators generally act through chemo-mechanical actin–myosin crossbridge cycle by the modulation of myosin motor protein activity. Omecamtiv mecarbil is the first reported myosin activator that has shown promising results during clinical trials by increasing the LV ejection fraction and systolic ejection time without inducing any major harmful side effects. Danicamtiv is the second reported direct myosin activator that binds to the myosin molecule of cardiomyocytes. It has been found to be more selective in binding with cardiac myosin in preference to the skeletal or smooth muscle myosin compared to omecamtiv mecarbil. Novel urea based scaffold with flexible spacers have also been synthesized as selective cardiac myosin activator for the treatment of systolic heart failure. Thus, myosin activators have great therapeutic potential as novel class of positive inotropic drugs for the treatment of heart failure patients.

RESUMEN. La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales amenazas graves para la vida humana con una incidencia cada vez mayor en todo el mundo. Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca tienen serios problemas de seguridad y limitaciones de eficacia. Por lo tanto, la necesidad urgente de desarrollar agentes terapéuticos novedosos y eficientes contra la insuficiencia cardíaca sigue siendo un desafío para los médicos de todo el mundo. Durante la última década, una nueva clase de activadores de miosina que actúan como fármacos inotrópicos positivos ha atraído el interés de los médicos. Estos compuestos actúan modulando la actividad de las proteínas motoras de miosina a través de su interacción con el ciclo quimio-mecánico del puente cruzado actina-miosina. Se ha descubierto que los activadores de miosina mejoran las contracciones cardíacas sin aumentar la necesidad de oxígeno. La presente revisión demuestra el papel de los activadores de miosina como agentes terapéuticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los activadores de miosina generalmente actúan a través del ciclo quimiomecánico de puentes cruzados actina-miosina mediante la modulación de la actividad de la proteína motora de miosina. Omecamtiv mecarbil es el primer activador de miosina informado que ha mostrado resultados prometedores durante los ensayos clínicos al aumentar la fracción de eyección del VI y el tiempo de eyección sistólica sin inducir ningún efecto secundario dañino importante. Danicamtiv es el segundo activador directo de miosina que se une a la molécula de miosina de los cardiomiocitos. Se ha descubierto que es más selectivo en la unión con la miosina cardíaca con preferencia a la miosina del músculo esquelético o liso en comparación con omecamtiv mecarbil. También se ha sintetizado una nueva estructura a base de urea con espaciadores flexibles como activador selectivo de la miosina cardíaca para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica. Por tanto, los activadores de miosina tienen un gran potencial terapéutico como nueva clase de fármacos inotrópicos positivos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

KEY WORDS: Omecamtiv mecarbil, Danicamtiv, Urea based scaffolds, Heart failure treatment, Myosin activators.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* jinyulan2016@sina.com; antonio.scilimati@yahoo.com