

基于 FAERS 数据库对玛伐凯泰不良事件信号挖掘与分析

谢沛锋^{1,2}, 罗佳妮^{1,2}, 谭胜蓝^{1,2}, 谭亲友^{1,3*}

1. 桂林医学院 药学院, 广西 桂林 541199

2. 中南大学湘雅二医院 药学部, 湖南 长沙 410011

3. 桂林医学院附属医院 临床药学与临床药理学教研室, 广西 桂林 541001

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 挖掘与分析玛伐凯泰潜在的药品不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 利用线上药物警戒工具 Open Vigil 2.1 版, 收集 FAERS 数据库中 2022 年 4 月 1 日—2024 年 9 月 30 日的玛伐凯泰相关不良事件报告, 利用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 进行数据挖掘。**结果** 经数据清洗后, 收集到玛伐凯泰不良事件报告 1 802 份, 共挖掘到 43 个有效不良事件信号, 其中发生频次较高的不良事件信号与药品说明书中的基本一致。此外, 还发现了心房颤动、鼻咽炎、体质量增加、尿路感染、高血压等 30 个不良事件信号未被药品说明书提及。**结论** 在临床应用玛伐凯泰时, 除了需重点关注药品说明书中已明确的不良事件外, 还应警惕心房颤动、鼻咽炎、尿路感染、体质量增加、高血压等药品说明书未提及的不良事件。在用药前及用药过程中, 应监测患者的左心室射血分数 (LVEF), 避免 LVEF 降低、心力衰竭等严重不良反应的发生, 以确保患者的用药安全。

关键词: 玛伐凯泰; 选择性心肌球蛋白抑制剂; 药物不良事件; 信号挖掘; FAERS 数据库; 心房颤动; 鼻咽炎; 尿路感染; 高血压

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)12-3221-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.036

Mining and analysis of adverse event signals for mavacamten based on FAERS

XIE Peifeng^{1,2}, LUO Jiani^{1,2}, TAN Shenglan^{1,2}, TAN Qinyou^{1,3}

1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China

2. Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

3. Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China

Abstract: Objective To mine and analyze potential adverse drug event signals associated with mavacamten based on the FAERS, providing reference for clinical medication safety. **Methods** Using the online pharmacovigilance tool Open Vigil version 2.1, adverse drug event reports related to mavacamten in the FAERS database from April 1, 2022, to September 30, 2024, were collected. Data mining was performed utilizing the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods. **Results** After data cleaning, a total of 1 802 adverse drug event reports related to mavacamten were collected, identifying 43 valid adverse drug event signals. The most frequently occurring adverse drug event signals were consistent with those specified in the product labeling. Additionally, 30 adverse drug event signals, including atrial fibrillation, nasopharyngitis, weight gain, urinary tract infection, and hypertension, were identified that were not mentioned in the product labeling. **Conclusion** When clinically applying mavacamten, it is crucial to not only monitor the adverse drug events explicitly listed in the product labeling but also to remain vigilant for unmentioned adverse drug events such as atrial fibrillation, nasopharyngitis, urinary tract infection, weight gain, and hypertension. Prior to and during treatment, patient LVEF should be monitored to prevent severe adverse reactions such as LVEF reduction and heart failure, ensuring medication safety for patients.

Keywords: mavacamten; selective cardiac myosin inhibitor; adverse drug events; signal mining; FAERS database; atrial fibrillation; nasopharyngitis; urinary tract infection; hypertension

收稿日期: 2024-09-27

基金项目: 中南大学教育教学改革项目 (2023jy104); 中南大学研究生教育教改项目 (2023JGB097); 美国中华医学会基金 (19-343)

作者简介: 谢沛锋, 硕士, 药学专业。E-mail: 18076788775@163.com

*通信作者: 谭亲友 E-mail: tqy1013@126.com

肥厚型心肌病是一种常见的遗传性心血管疾病，主要由编码肌小节蛋白或相关结构蛋白的基因突变引起，以心肌肥厚为特征，其患病率高达 0.5%^[1]。患者常表现为呼吸困难、胸痛、头晕及心悸等症状，随着疾病的进展和恶化，可能存在晕厥、心律失常、心力衰竭等风险。值得注意的是，一些患者可能长期无症状，但首发症状可能即为猝死，这使得肥厚型心肌病成为青少年和运动员猝死的主要原因之一^[1-2]。肥厚型心肌病具有 2 种表型，根据左心室流出道是否存在梗阻分为梗阻性肥厚型心肌病和非梗阻性肥厚型心肌病，其中梗阻性肥厚型心肌病患者约占 2/3^[3]。目前，梗阻性肥厚型心肌病的主要治疗方式包括手术治疗和药物治疗。手术治疗能有效减轻梗阻和改善症状，但这种侵入性手术会伴随一定的风险，如传导阻滞、室间隔穿孔、死亡等^[1]，并且手术高度依赖于医院的专业水平和医生的手术经验，这极大限制了这种手术的广泛应用，大多数患者只能依赖于药物治疗^[4-5]。常规治疗药物主要为 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和丙吡胺，但由于肥厚型心肌病的病因主要是肌小节蛋白编码基因的变异，这些药物均为非特异性治疗药物，无法从根本上解决心肌肥厚的问题，治疗效果有限，仅能部分改善患者的临床症状^[1, 6]。

玛伐凯泰是首个也是目前唯一被批准上市的选择性心肌肌球蛋白抑制剂，于 2022 年 4 月在美国首次获批，2024 年 4 月在我国批准上市，专用于治疗纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 II~III 级的梗阻性肥厚型心肌病成人患者，以改善他们的运动能力和症状。它可以特异性的靶向心肌肌球蛋白，通过减少过多肌球蛋白和肌动蛋白横桥的形成，减轻心肌的过度收缩，从而改善舒张功能^[7]。在 EXPLORER-HCM 和 EXPLORER-CN III 期临床研究中^[8-9]，玛伐凯泰显著改善左心室流出道压差、NYHA 心功能分级，提升患者运动能力并提高生活质量，并且在中国梗阻性肥厚型心肌病患者中显示出良好的耐受性。尽管玛伐凯泰的疗效显著，但其在国内外上市时间较短，关于其安全性的研究仍然有限。现有的安全性数据主要来源于临床试验，而临床试验通常有严格的纳入标准，可能无法完全反映真实世界中的患者情况。因此，本研究基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS)，深入挖掘和分析玛伐凯泰在真实世界中可能引发的药品不良事件，为临床安全合理用药提

供重要参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库，通过线上药物警戒工具 Open Vigil 2.1 版 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 对玛伐凯泰相关不良事件报告进行检索。以玛伐凯泰的通用名 “mavacamten” 作为检索词，检索时间范围为 2022 年 4 月 1 日—2024 年 9 月 30 日，提取患者的年龄、性别、治疗结果以及不良事件等记录数据。

1.2 数据清洗和标准化

《监管活动医学词典》(MedDRA) 是国际人用药品注册技术协调会开发的一个内容丰富且详细的医学标准术语集。本研究利用 MedDRA 中药物不良反应术语集的系统器官分类 (SOC) 和首选语 (PT) 对提取到的数据中不良事件描述用语进行了标准化^[10]，并采用 SOC 进行分类。为了避免适应证偏倚及其他干扰信号对研究结果的影响，本研究排除了涉及玛伐凯泰适应证、用药错误、药物无效、超说明书使用等情形的 PT，然后结合药品说明书及相关文献报道，对挖掘到的潜在不良反应进行汇总分析。

1.3 信号挖掘方法

本研究采用报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 进行信号挖掘与统计分析，ROR 法和 PRR 法的计算基于比例失衡法四格表，见表 1。以上 2 种方法的计算公式和信号生成的条件见表 2，这二者的算法所得出的信号数值越大代表信号越强，玛伐凯泰和目标不良事件在统计学上的关联性越强。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of measures of disproportionality

药品种类	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 不良事件报告的基本信息

本研究共提取到 2022 年 4 月 1 日—2024 年 9 月 30 日以玛伐凯泰为首要怀疑对象的不良事件报告 1 802 份，玛伐凯泰相关不良事件报告基本情况

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式和阈值

Table 2 Calculation formulas and thresholds for ROR method and PRR method

检测方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3$, 95% CI 下限大于 1
PRR	$ROR = \frac{a/(c+d)}{c/(a+b)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$

如表 3 所示。在玛伐凯泰不良事件报告中, 女性占比约是男性的 2.2 倍; 主要分布于 ≥ 65 岁的人群中; 临床结局中住院占比(12.38%)相对较高, 死亡占比 1.83%; 报告国家以美国为主(96.50%)。

2.2 不良事件信号分析

通过联用 ROR 法和 PRR 法对以玛伐凯泰为首要怀疑对象的不良事件报告进行筛选, 共挖掘到 53 个不良事件信号, 去除干扰信号后最终获得 43 个

有效阳性信号。根据发生频次进行降序排列, 玛伐凯泰发生频次排名前 20 位的不良事件依次是呼吸困难、心房颤动、头晕、鼻咽炎、体质量增加等, 见表 4。根据信号强度进行降序排列, 玛伐凯泰信号强度排名前 20 位的不良事件依次是超声心动图异常、左心室射血分数(LVEF)降低、收缩功能障碍、左心室衰竭、二尖瓣关闭不全等, 见表 5。在报告数或信号强度排名前 20 位的 PT 中, 心房颤动、鼻咽炎、体质量增加、尿路感染、高血压、下肢水肿、关节炎、牙病、胃食管反流病、鼻窦炎、流涕、二尖瓣关闭不全、心脏杂音、发育停滞、心房扑动、冠状病毒感染、室性心动过速、高血容量、室性期外收缩、痛风、应激性心肌病、多尿、肥胖未被玛伐凯泰药品说明书提及。

2.3 累及系统器官分析

本研究将挖掘到的玛伐凯泰 43 个有效不良事件信号进行 SOC 分类, 并根据是否被药品说明书记载进行二次分类, 见表 6。其中说明书中记载的不良事件信号共 13 个, 说明书中未记载的不良事件信号共 30 个, 信号分布较多的 SOC 包括心脏器官疾病(报告数 348 例)、呼吸系统、胸及纵隔疾病(报告数 225 例)、各类神经系统疾病(报告数 133 例)以及各类检查(报告数 127 例)。

3 讨论

3.1 玛伐凯泰相关不良事件报告基本情况分析

本研究收集的玛伐凯泰相关不良事件报告中, 女性患者的占比约是男性的 2.2 倍。研究发现, 肥厚型心肌病患者中女性较男性更易合并左心室流出道梗阻, 发生心力衰竭或死亡的风险更高^[11-13]。玛伐凯泰作为专用于治疗 NYHA 心功能分级 II~III

表 3 玛伐凯泰不良事件报告的基本情况

Table 3 Basic information of mavacamten adverse event reports

类别	分类	报告份数	构成比/%
性别/例	男	479	26.58
	女	1 074	59.60
	未知	249	13.82
年龄/岁	<18	5	0.33
	18~64	592	32.85
	≥ 65	828	45.95
	未知	440	24.42
临床结局	死亡	33	1.83
	住院	223	12.38
	威胁生命	26	1.44
	致残	1	0.06
	其他	323	17.92
	未知	1 196	66.37
	报告国家	1 739	96.50
	美国	1 739	96.50
	法国	13	0.72
	澳大利亚	8	0.44
	德国	8	0.44
	巴西	7	0.39
	其他	27	1.50

表 4 玛伐凯泰不良事件报告数排名前 20 位的 PT
Table 4 Top 20 of mavacamten related adverse event signals

序号	PT	SOC	报告份数	ROR	PRR
1	呼吸困难	呼吸系统、胸及纵隔疾病	122	3.055	2.921
2	心房颤动*	心脏器官疾病	112	16.782	15.773
3	头晕	各类神经系统疾病	101	3.175	3.046
4	鼻咽炎*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	67	3.884	3.779
5	体质量增加*	各类检查	49	2.631	2.590
6	左心室射血分数降低	各类检查	48	38.292	37.232
7	尿路感染*	感染及侵染类疾病	48	2.977	2.931
8	心力衰竭	心脏器官疾病	46	6.860	6.724
9	高血压*	血管与淋巴管类疾病	41	2.664	2.625
10	心悸	心脏器官疾病	40	5.904	5.781
11	胸痛	心脏器官疾病	38	3.771	3.710
12	下肢水肿*	心脏器官疾病	36	2.445	2.417
13	晕厥	各类神经系统疾病	22	3.770	3.732
14	关节炎*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	22	2.762	2.742
15	牙病*	胃肠系统疾病	20	14.558	14.383
16	胃食管反流病*	胃肠系统疾病	19	3.784	3.753
17	胸部不适	心脏器官疾病	17	2.509	2.494
18	鼻窦炎*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	2.055	2.044
19	超声心动图异常	各类检查	16	151.984	150.619
20	流涕*	呼吸系统、胸及纵隔疾病	16	2.183	2.174

*为药品说明书未提及不良事件。

* the label does not mention adverse events.

表 5 玛伐凯泰信号强度排名前 20 位的不良事件（按 ROR 排序）
Table 5 Top 20 of mavacamten related adverse event signal intensity (sorted by ROR)

序号	PT	SOC	报告份数	ROR	PRR
1	超声心动图异常	各类检查	16	151.980	150.619
2	左心室射血分数降低	各类检查	48	38.290	37.232
3	收缩功能障碍	心脏器官疾病	3	36.510	36.440
4	左心室衰竭	心脏器官疾病	5	20.890	20.827
5	二尖瓣关闭不全*	心脏器官疾病	9	18.970	18.869
6	心房颤动*	心脏器官疾病	112	16.780	15.773
7	心脏杂音*	各类检查	4	15.340	15.307
8	发育停滞*	代谢及营养类疾病	3	15.340	15.307
9	牙病*	胃肠系统疾病	20	14.560	14.383
10	心房扑动*	心脏器官疾病	4	10.190	10.163
11	冠状病毒感染*	感染及侵染类疾病	10	10.009	9.951
12	室性心动过速*	心脏器官疾病	7	7.840	7.812
13	高血容量*	心脏器官疾病	6	7.684	7.659
14	室性期外收缩*	心脏器官疾病	4	7.647	7.630
15	心力衰竭	心脏器官疾病	46	6.860	6.724
16	心悸	心脏器官疾病	40	5.904	5.781
17	痛风*	代谢及营养类疾病	8	5.822	5.801
18	应激性心肌病*	心脏器官疾病	3	5.796	5.787
19	多尿*	肾脏及泌尿系统疾病	3	5.574	5.565
20	肥胖*	代谢及营养类疾病	6	4.801	4.788

*为药品说明书未提及不良事件。

* the label does not mention adverse events.

表 6 玛伐凯泰不良事件信号的频次和 SOC 分布
Table 6 Frequency and SOC distribution of mavacamten adverse event signals

SOC	说明书已提及的不良反应	说明书未提及的不良反应
心脏器官疾病	心力衰竭（46）、心悸（40）、胸痛（38）、下肢水肿（36）、胸部不适（17）、左心室衰竭（5）、收缩功能障碍（3）	心房颤动（112）、心脏疾病（14）、二尖瓣关闭不全（9）、心房扑动（8）、室性心动过速（7）、高血容量（6）、室性期外收缩（4）、应激性心肌病（3）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难（122）	鼻咽炎（67）、鼻窦炎（17）、流涕（16）、肺淤血（3）
各类神经系统疾病	头晕（101）、晕厥（22）、头部不适（6）	坐骨神经痛（4）
各类检查	左心室射血分数降低（48）、超声心动图异常（16）	体质量增加（49）、血压异常（10）、心脏杂音（4）
感染及侵染类疾病		尿路感染（48）、真菌感染（11）、冠状病毒感染（10）
胃肠系统疾病		牙病（20）、胃食管反流病（19）、消化不良（15）
血管与淋巴管类疾病		高血压（41）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节炎（22）
代谢及营养类疾病		痛风（8）、肥胖（6）、发育停滞（3）
眼器官疾病		白内障（13）
肾脏及泌尿系统疾病		体液潴留（8）、多尿（3）

级的梗阻性肥厚型心肌病成人患者的药物，女性患者使用它的机会可能更高，其相关不良事件的发生率也会随之更高。老年患者的不良事件报告在本研究中占比最高，可能与该人群的生理特点相关。老年患者由于生理功能下降、合并多种慢性疾病、免疫功能减退以及接受多药治疗等因素，他们对药物往往更敏感，不良反应发生率相比其他人群更高^[14-15]。不良事件上报国家主要是美国，这可能与玛伐凯泰最早在美国上市以及 FAERS 由美国 FDA 设立有关。

3.2 药品说明书提及的不良事件

本研究通过联合 ROR 法和 PRR 法进行信号挖掘，共挖掘到 43 个有效不良事件信号。在发生频次前 20 的 PT 中，多项 PT 已在药品说明书中提及，且常见的不良反应与说明书描述一致，包括呼吸困难、头晕、LVEF 降低、心力衰竭、心悸、胸痛、晕厥、胸部不适以及超声心动图异常等，这表明本研究结果具有较高的可靠性。

呼吸困难和头晕是玛伐凯泰最常见的不良事件，在本研究中按报告数排名分别为第 1、3 位，其与玛伐凯泰的心力衰竭风险密切相关。心力衰竭是

玛伐凯泰药品说明书中黑框警告的不良事件，在本研究中该不良事件按发生频次、信号强度排名均较靠前，这再次验证了本研究的结果具有较高的可靠性。导致心力衰竭产生的原因与玛伐凯泰具有负性肌力作用，可引起左心室收缩功能障碍相关^[2]。而呼吸困难、胸痛、疲劳、心悸、下肢水肿等不良事件可能与玛伐凯泰引起心脏收缩功能障碍有关。因此，患者在使用玛伐凯泰时，医务人员应高度警惕是否新发生或出现加重的呼吸困难、胸痛、疲劳、心悸、下肢水肿等临床表现，并应定期对患者的心脏功能进行评估，以防范发生心力衰竭的风险。值得注意的是，严重感染或心律失常都可能增加玛伐凯泰导致心力衰竭的风险^[16]。

在应用玛伐凯泰治疗前和治疗期间，超声心动图检查评估 LVEF 是预防心力衰竭的重要手段。本研究中，超声心动图异常和 LVEF 降低分别在信号强度排名中位列第 1、2 位，提示这些不良事件与玛伐凯泰相关性较高，这与既往研究结果相似。近期的多项回顾性研究显示，玛伐凯泰可导致 LVEF 降低^[17-19]。在 EXPLORER-HCM 研究中，玛伐凯泰治疗组的平均 LVEF 相较基线水平下降了约 4%，而

安慰剂组仅降低了 0.01%。值得注意的是, 玛伐凯泰组中 6% (7 例) 的患者经历了可逆性的 LVEF 降低, 严重降低至 $<50\%$, 但在停止给药 8 周后, 所有患者的 LVEF 均成功回升至 50% 以上^[8]。然而, 在针对中国患者的 EXPLORER-CN 试验中, 未观察到任何患者的 LVEF 降低至 50% 以下^[9]。与 EXPLORER-HCM 不同的是, EXPLORER-CN 采用了更为保守的 2.5 mg 起始剂量, 而 EXPLORER-HCM 的起始剂量为 5 mg。以上研究提示玛伐凯泰导致的 LVEF 降低可能与药物剂量有关。因此, 为预防玛伐凯泰治疗相关的 LVEF 降低以及更为严重的心力衰竭, 建议在治疗初期即进行 LVEF 测量, 并在治疗过程中实施密切监测, 根据 LVEF 的动态变化谨慎调整药物剂量, 最大限度地减少不良反应的发生, 保障患者安全。

3.3 新发现的可疑不良反应

除说明书提及的不良反应, 本研究还发现在报告数或信号强度排名前 20 位的 PT 中仍有多个未被说明书提及, 包括心房颤动、鼻咽炎、体质量增加、尿路感染、高血压、下肢水肿、关节炎、牙病、胃食管反流病、鼻窦炎、流涕、二尖瓣关闭不全、心脏杂音、发育停滞、心房扑动、冠状病毒感染、室性心动过速、高血容量、室性期外收缩、痛风、应激性心肌病、多尿、肥胖。

在本研究中, 心脏器官疾病的累计不良事件报告数以及信号数均排在首位, 心房颤动的报告数量位居第 2 位, 信号强度也较高, 是应用玛伐凯泰时需要特别警惕的不良事件之一。近期的 1 项临床研究显示^[20], 在玛伐凯泰治疗组中, 新发心房颤动发生率为 11%, 显著高于在 EXPLORER-HCM^[8] (2%) 和 VALOR-HCM^[21] (3.6%) III 期临床试验中治疗组所观察到的发生率。这些数据提示, 玛伐凯泰在真实世界中的使用可能与心房颤动发生的风险增加相关。然而, 考虑到心房颤动是肥厚型心肌病患者中最常见的持续性心律失常, 其发生率约为 20% ^[22], 因此玛伐凯泰与心房颤动发生的因果关系仍需进一步研究进行确认。此外, 本研究发现的心房扑动、室性心动过速、室性期外收缩等心律失常信号, 在 EXPLORER-CN 中也有报道, 其中包括心房扑动、窦性停搏、窦房结功能障碍各 1 例 (1.9%), 但该研究的作者认为以上几项不良事件均与玛伐凯泰无关^[9]。

二尖瓣关闭不全按信号强度排名第 5 位, 提示

其可能与玛伐凯泰的应用相关。导致二尖瓣关闭不全的原因多种多样, 包括退行性变、乳头肌功能障碍、左心室扩张伴随 LVEF 异常, 或左心房扩张等因素^[23]。研究表明, 使用玛伐凯泰可能导致 LVEF 下降, 这可能与二尖瓣关闭不全的发生相关^[8]。然而, 目前的证据仍然有限, 且尚未见相关病例报道, 因此需要进一步的临床研究以明确其潜在关联性。

高血容量在信号强度中排名中等, 表明该不良事件与玛伐凯泰可能存在关联, 且可能与其引发心力衰竭风险相关。在心力衰竭患者中, 常见低钠血症, 而低钠血症的主要特征之一即为高血容量^[25]。此外, 心力衰竭导致的心脏功能下降会引起水钠代谢紊乱, 导致体液潴留, 从而引发下肢水肿等症状。这种体液潴留不仅会进一步导致体质量增加和肥胖, 还可能升高血压, 进而增加高血压的风险。本研究还发现, 玛伐凯泰与高血压风险相关, 其高血压报告数量在本研究中排名较靠前。目前, 临床上亦有案例报告显示玛伐凯泰可引起高血压^[26]。因此, 在应用玛伐凯泰时, 特别是在伴有高血压的 OCHM 患者中, 应加强血压监测。

应激性心肌病可能是玛伐凯泰比较罕见的不良事件, 在本研究中其信号强度排名较后。然而, 在 EXPLORER-HCM 试验中, 玛伐凯泰治疗组共纳入 123 名患者, 其中有 2 名患者在治疗期间发生了应激性心肌病^[8]。

呼吸系统、胸及纵隔疾病相关的不良事件发生比例也较高, 除最常见的呼吸困难外, 鼻咽炎、鼻窦炎、流涕以及肺淤血在说明书中暂未提及。其中鼻咽炎在本研究中按报告数排第 4 位, 在应用玛伐凯泰后发生频次较高, 提示了该不良事件可能与玛伐凯泰相关, 但由于目前尚无相关文献报道, 具体机制尚不明确。

此外, 本研究还发现玛伐凯泰可能导致尿路感染、关节炎、牙病、胃食管反流病、冠状病毒感染、痛风等不良反应, 这些均未在说明书中提及。由于该药物上市时间较短, 相关研究和案例报道较为稀缺, 目前尚无法确定这些不良事件与玛伐凯泰的因果关系。因此, 若在用药过程中出现上述现象, 医务人员应警惕是玛伐凯泰的不良反应, 及时做好药物不良反应评估及防范措施。

3.4 研究局限性

本研究基于 FAERS 数据库对玛伐凯泰进行不良事件信号挖掘, 但限于数据来源和数据质量仍存

在一定的局限性:(1)本研究所采用的 OpenVigil 2.1 数据平台只提取具有完整病例信息的报告,数据的质量相对更可靠,但在不良事件频次统计上可能存在缺失。(2)玛伐凯泰在国内外上市时间较短,相关不良事件的研究和病例报道相对匮乏,本研究新发现的部分可疑不良事件信号暂时无法从文献中找到直接证据。(3)本研究的不良事件报告主要来自美国,中国病例数量较少,可能存在一定的种族偏倚。(4)本研究通过 ROR 法和 PRR 法挖掘到的不良事件信号仅表明玛伐凯泰与目标不良事件在统计学上存在相关性,仍需要更多临床研究和真实世界研究结果验证该药物与潜在不良事件信号的关联性。

4 结论

本研究首次基于 FAERS 数据库对玛伐凯泰上市后的不良事件信号进行挖掘与分析,发现发生频次较高的不良事件信号与药品说明书及文献报道基本一致。玛伐凯泰导致的常见不良反应包括呼吸困难、头晕、LVEF 降低、心力衰竭、心悸和胸痛等。在临床应用中,除了需重点关注药品说明书中已明确的不良事件外,还应警惕心房颤动、鼻咽炎、尿路感染、体质量增加、高血压等药品说明书暂未提及的不良事件。在用药前及用药过程中,应密切监测患者的 LVEF,避免 LVEF 低于 50%、心力衰竭等严重不良反应发生,以确保患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 孔令云, 张睿, 吕婷婷, 等. 新型口服药物治疗肥厚型心肌病前后的超声变化 [J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(5): 596-599.
- [3] 袁叶, 杨珍珍, 于博, 等. 心肌肌球蛋白抑制剂治疗肥厚型心肌病的研究进展 [J]. 中国药房, 2023, 34(21): 2684-2688.
- [4] Braunwald E, Saberi S, Abraham T P, et al. Mavacamten: A first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(44): 4622-4633.
- [5] 高文明, 刘建立. 肌球蛋白抑制剂 Mavacamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(9): 804-808.
- [6] Ommen S R, Mital S, Burke M A, 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.
- [7] Kawas R F, Anderson R L, Ingle S R B, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16571-16577.
- [8] Olivotto 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.
- [9] Tian Z, Li L W, Li X Y, 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.
- [10] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [11] Olivotto I, Maron M S, Adabag A S, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3): 480-487.
- [12] Wang Y L, Wang J Z, Zou Y B, et al. Female sex is associated with worse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China [J]. *PloS One*, 2014, 9(7): e102969.
- [13] 张沫, 孙筱璐, 许连军, 等. 肥厚型心肌病临床表型的性别差异 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13(6): 103-107.
- [14] 郑松柏, 刘菲. 重视老年人用药的安全性研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9): 649-652.
- [15] Kaufman D W, Kelly J P, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The slone survey [J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 337-344.
- [16] Bello J, Pellegrini M V. Mavacamten [A]// *StatPearls* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. (2024-08-21) [2024-09-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582152/>.
- [17] 张惠娟, 李星辉, 张小明, 等. 选择性心肌肌球蛋白抑制剂治疗肥厚型心肌病的有效性和安全性的 Meta 分析 [J/OL]. 中国全科医学, 1-9. [2024-12-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20240717.0953.010.html>.
- [18] Yacoub M S, El-Nakhal T, Hasabo E A, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of mavacamten therapy in international cohort of 524 patients

- with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2024, 29(2): 479-496.
- [19] Yassen M, Chagal K, Busken J, *et al.* The efficacy of cardiac myosin inhibitors versus placebo in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis and systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2024, 210: 219-224.
- [20] Castrichini M, Alsidawi S, Geske J B, *et al.* Incidence of newly recognized atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with mavacamten [J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(10): 2065-2067.
- [21] Desai M Y, Owens A, Geske J B, *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.
- [22] Rowin E J, Hausvater A, Link M S, *et al.* Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2420-2436.
- [23] 刘欢, 刘顺, 魏来, 等. 2020 更新版《ACC 二尖瓣关闭不全管理途径专家共识》解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(12): 1389-1392.
- [24] 胡华娟. 急性心力衰竭患者并发肾功能恶化影响因素分析及与心力衰竭易损期事件关系的研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2023.
- [25] Maurizi N, Antiochos P, Muller O, *et al.* Accelerated hypertension following mavacamten introduction in severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy with hypertension: A case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2024, 8(9): ytae450.

【责任编辑 高源】