

2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药研究

王丽*,皮婷,刘艳秋,古曦,赵方允*(昆明市延安医院药学部,昆明 650051)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3733-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.38

摘要 目的:了解2010—2015年美国FDA批准的孤儿药的情况,为我国孤儿药的相关立法和新药研发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对2010—2015年美国FDA批准的孤儿药进行统计和分析。结果与结论:2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药共77种,仅2015年就有21种,占该年获批新药的46.67%。获批孤儿药主要是治疗肿瘤、内分泌及代谢系统疾病、心血管疾病、感染性疾病、神经及精神疾病和血液系统疾病等全球高发疾病的药物,其中以抗肿瘤药物为主(38种,占49.35%),主要用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌和白血病。美国FDA批准的孤儿药的研发企业以美国为主。我国尚无明确的罕见病和孤儿药的定义及相关立法,亟需加快相关立法进程,结合国情开展孤儿药的研发与审批。

关键词 孤儿药;罕见药;罕见病;美国食品药品监督管理局

孤儿药又称罕见药,是用于有效预防、治疗和诊断罕见病的药物,由于罕见病患者人数少(仅占总人口数的0.65%~1%),其治疗药物市场需求小、研发难度和成本高,制药企业较少关注其相关治疗药物的研发,因此这类药被形象地称为“孤儿药”^[1-4]。药物创新是全球医药行业和医药市场快速发展的推动力,带来了巨大的社会效益和经济效益^[5-8]。美国FDA是世界公认的食品、药品、化妆品和医疗器械等产品品质和效果的最高标准证明机构^[9-11]。为了解孤儿药的发展情况及重点研发领域,笔者查阅近年来国内外相关文献,对2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药进行统计和分析,以期为我国孤儿药的相关立法和新药研

发提供参考。

1 孤儿药的批准上市情况

自1983年美国国会通过《孤儿药法案》以来,美国FDA已经批准了近400种孤儿药上市^[12-15]。其中,2010—2015年美国FDA批准上市的新药共203种,孤儿药77种,占新药种类的37.93%,该占比整体呈增长趋势,于2015年达到46.67%^[16],详见表1。

2 获批孤儿药的治疗领域

2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药以抗肿瘤药物为主,共38种(占49.35%),其次为内分泌及代谢系统紊乱药物(8种,占10.39%)、心血管系统疾病药物(5种,占6.49%)、抗感染药物(4种,占5.19%)、神经及

[22] Aly RH, Amr NH, Saad WE, *et al.* Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 169-175.

[23] Guan S, Huang M, Li X, *et al.* Intra- and inter-ethnic differences in the allele frequencies of cytochrome P₄₅₀2B6 gene in Chinese[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(9): 1983-1990.

[24] Hiratsuka M, Takekuma Y, Endo N, *et al.* Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(56): 417-421.

[25] 谭兰,郁金泰,欧江荣,等. 细胞色素P₄₅₀等位基因多态性与丙戊酸钠血药浓度的相关性[J]. *临床神经病学杂志*, 2009, 22(3): 168-171.

[26] Kabota H, Ishihara H, Langmann T, *et al.* Distribution and functional activity of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in human brain microvascular endothelial cells in hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy*

Res, 2006, 68(3): 213-228.

[27] 郑兴珍,武士京,夏敏,等. 难治性癫痫的耐药性与多药耐药基因MDR1 C3435T多态性的相关研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2009, 26(1): 44-46.

[28] 武熹. 代谢、转运及效应通路相关基因多态性与丙戊酸钠治疗癫痫疗效的关联性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.

[29] 陈娟,王雪丁,周列民,等. 转运体基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度及临床疗效的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 3(32): 215-217.

[30] Hortopan GA, Dinday MT, Baraban SC. Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(41): 13718-13728.

[31] Lakhan R, Kumari R, Misra UK, *et al.* Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(2): 214-220.

* 主管药师。研究方向:医院药学与临床药学。电话:0871-63211154。E-mail:wangli530520@126.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:药理学,医院药学。电话:0871-63211205。E-mail:zhaofangyun@126.com

(收稿日期:2016-08-22 修回日期:2017-02-15)

(编辑:陶婷婷)

表1 2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药分布

| 年份 | 新药,种 | 孤儿药,种(%) |
|-------|------|-----------|
| 2010年 | 21 | 6(28.57) |
| 2011年 | 30 | 11(36.67) |
| 2012年 | 39 | 13(33.33) |
| 2013年 | 27 | 9(33.33) |
| 2014年 | 41 | 17(41.46) |
| 2015年 | 45 | 21(46.67) |
| 合计 | 203 | 77(37.93) |

表2 2010—2015年美国FDA批准上市孤儿药的治疗领域分布情况

| 年份 | 肿瘤,种 | 内分泌及代谢系统紊乱,种 | 心血管系统疾病,种 | 感染性疾病,种 | 神经及精神系统疾病,种 | 呼吸系统疾病,种 | 消化系统疾病,种 | 血液系统疾病,种 | 其他,种 | 合计,种(%) |
|---------|-----------|--------------|-----------|---------|-------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 2010年 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 6(7.79) |
| 2011年 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 11(14.29) |
| 2012年 | 5 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 13(16.88) |
| 2013年 | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 9(11.69) |
| 2014年 | 9 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 17(22.08) |
| 2015年 | 11 | 4 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 21(27.27) |
| 合计,种(%) | 38(49.35) | 8(10.39) | 5(6.49) | 4(5.19) | 4(5.19) | 4(5.19) | 3(3.90) | 3(3.90) | 8(10.39) | 77(100) |

药以抗肿瘤药物为主(38种),涉及的疾病种类主要为黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)和白血病。2013年,获批的达拉非尼和曲美替尼均用于治疗检测有鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B(BRAF)基因突变的黑色素瘤的治疗,代表着靶向转移性黑色素瘤的个体化治疗和非侵入性肿瘤监测的最新进展^[23]。2014年,获批的布利莫单抗是一种基于双特异性T细胞衔接系统(BiTE)开发的免疫疗法,双特异性指向CD19/CD3的T细胞衔接器,适用于费城染色体阴性复发性或难治性B细胞前体急性淋巴细胞白血病的治疗^[24]。BiTE主要由2条单链抗体连接而成,其分子量较小(55 000~60 000),易渗透至肿瘤组织,但BiTE缺乏Fc段导致免疫源性较低^[25]。布利莫单抗也是全球首个获美国FDA批准的CD19药物^[26]。新型、高效的化疗药物研发是治疗NSCLC药物的主要研究方向,阿法替尼是全球首个上市的不可逆性原癌基因ErbB抑制剂,用于治疗伴有表皮生长因子受体(EGFR)突变的局部晚期或转移性NSCLC^[27-32]。阿法替尼在EGFR突变患者中的总生存期表现出显著延长的优势,患者生存质量改善率达11%^[33-35]。2010—2015年美国FDA批准上市的抗肿瘤孤儿药研发企业有25家(占65.79%)为美国企业,其次为英国企业6家、瑞士企业4家、日本企业2家、德国企业1家,详见表3。

3.2 内分泌及代谢系统

2010—2015年获美国FDA批准上市的内分泌及代谢系统药物的数量仅次于抗肿瘤药,共8种。其中,由美国百时美施贵宝研制的美曲普汀是首个适用于先天性/获得性全身性脂肪代谢障碍合并症的药物,通过结合或激活瘦素发挥作用^[36]。尿苷三乙酸酯是获美国FDA批准的第一个治疗遗传性乳清酸尿症的药物,为尿苷的乙酰酯化前体药,口服吸收后经酯酶水解,释放尿苷至体循环^[37]。2010—2015年美国FDA批准上市的内分泌及

精神系统疾病药物(4种,占5.19%)和呼吸系统疾病药物(4种,占5.19%)等,详见表2。

3 孤儿药的研发领域

3.1 肿瘤

肿瘤是严重威胁人类生命健康的常见病和多发病,化疗是肿瘤患者重要的治疗方法^[17-21]。据统计,2007—2010年全球销量排名前20位的药品中,抗肿瘤药物稳居首位^[22]。2010—2015年获美国FDA批准上市的孤儿

代谢系统孤儿药有7种由美国企业研发,另1种由瑞士企业研发,详见表4。

3.3 心血管系统

心血管系统疾病已成为全球居民死亡和残疾的主要原因^[38-40]。2010—2015年美国FDA批准上市的心血管系统孤儿药共5种。其中,于2015年获美国FDA批准的Evolocumab是一种用于原发性高胆固醇血症的新一代前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂类降脂药。PCSK9抑制剂是一种人单克隆抗体,能产生降低肝从血液中清除低密度脂蛋白(LDL-C)的能力。Evolocumab用于杂合子型家族性高胆固醇血症、纯合子型家族性高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病,以及在他汀类药物最大耐受剂量基础上,需额外降低LDL-C水平的成年患者^[41-43]。对Evolocumab药物安全性进行的一项Meta分析显示,Evolocumab具有较强的降脂效果^[41,44-46]。2010—2015年美国FDA批准上市的心血管系统孤儿药有2种由美国企业研发,其余分别来自爱尔兰、德国和瑞士企业,详见表5。

4 结语

随着近年来欧美各国对孤儿药审批给予的支持和鼓励,获批上市的孤儿药逐渐增多。2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药共77种,仅2015年就有21种,占该年度获批新药的46.67%。获批孤儿药主要是治疗肿瘤、内分泌及代谢系统疾病、心血管疾病、感染性疾病、神经及精神疾病和血液系统疾病等全球高发疾病的药物,其研发企业以美国为主。目前,我国尚无明确的罕见病和孤儿药的定义及相关立法,对罕见病的防治和救助方面进展缓慢,孤儿药的研发尚处于空白阶段,亟需加快相关立法进程,结合国情开展孤儿药研发与审批,摆脱罕见病“无药可治”和“无药可用”的窘境。

参考文献

表3 2010—2015年美国FDA批准上市的抗肿瘤孤儿药

| 通用名 | 商品名 | 适应症 | 特点/靶点 | 研发企业 | 批准时间 |
|--|-----------|--------------------------|--------------------------------------|------------------|----------|
| 依普利单抗(Ipilimumab) | Yervoy | 不能切除的或转移性黑色素瘤 | 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA4) | 美国百时美施贵宝 | 2011年3月 |
| 范德他尼(Vandetanib) | Caprelsa | 不能切除的或转移性髓状甲状腺癌 | 血管内皮生长因子(VEGF)、EGFR和转染期间重排(RET)激酶抑制剂 | 英国阿斯利康 | 2011年4月 |
| 维拉芬尼(Vemurafenib) | Zelboraf | BRAF阳性的难以切除的或转移性黑色素瘤 | BRAF抑制剂 | 瑞士罗氏 | 2011年8月 |
| 本图希单抗-维度汀(Brentuximab Vedotin) | Adcetris | 霍奇金淋巴瘤、系统性间质性大细胞淋巴瘤 | CD30靶向抗体药物耦联物 | 美国西雅图遗传学公司 | 2011年8月 |
| 克唑替尼(Crizotinib) | Xalkori | 间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的晚期或NSCLC | ALK抑制剂 | 美国辉瑞 | 2011年8月 |
| 欧文氏菌源性门冬酰胺酶(Asparaginase Erwinia Chrysanthemi) | Erwinaze | 急性淋巴细胞白血病 | 催化天冬酰胺脱酰胺 | 美国EUSA | 2011年11月 |
| 卡非佐米(Carfilzomib) | Kyprol | 难治性多发性骨髓瘤 | 20S蛋白酶抑制剂 | 美国奥尼克斯 | 2012年7月 |
| 博舒替尼(Bosutinib Monohydrate) | Bosulif | 慢性髓细胞性白血病 | Src-Abl和Bcr-Abl激酶活性抑制剂 | 美国辉瑞 | 2012年9月 |
| 高二尖杉酯碱(Omacetaxine Mepesuccinata) | synribo | 慢性粒细胞白血病 | 尚不明确 | 美国安维世 | 2012年10月 |
| Cabozantinib | Cometriq | 甲状腺髓样瘤 | 酪氨酸激酶抑制剂 | 美国伊克力西斯生物 | 2012年11月 |
| Ponatinib | Iclusig | 治疗无效的慢性粒细胞白血病 | 第三代酪氨酸激酶抑制剂 | 美国阿瑞雅德 | 2012年12月 |
| 泊利度胺(Pomalidomide) | Pomalyst | 多发性骨髓瘤 | 免疫调节剂 | 美国新基 | 2013年2月 |
| 达拉非尼(Dabrafenib) | Tafinlar | BRAF V600E突变的黑色素瘤 | BRAF激酶抑制剂 | 英国葛兰素史克 | 2013年5月 |
| 曲美替尼(Trametinib) | Mekinist | BRAF V600E突变的黑色素瘤 | 促分裂原活化蛋白(MEK)激酶抑制剂 | 英国葛兰素史克 | 2013年5月 |
| 地舒单抗/狄诺单抗(Denosumab) | Xgeva | 骨巨细胞瘤 | 核转录因子κB(NF-κB)受体/激活物配体抑制剂 | 美国安进 | 2013年6月 |
| 阿法替尼(Afatinib) | Gilotrif | NSCLC | EGFR、人表皮生长因子受体(HER)2/HER4 激酶抑制剂 | 德国勃林格殷格翰 | 2013年7月 |
| 奥妥珠单抗(Obinutuzumab) | Gazyva | 慢性淋巴细胞白血病 | 人源化CD20特异性单克隆抗体 | 美国基因泰克 | 2013年11月 |
| 依罗替尼(Ibrutinib) | Imbruvica | 套细胞淋巴瘤 | 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂 | 美国Pharma cyclics | 2013年11月 |
| 雷莫芦单抗(Ramucirumab) | Cyramza | 晚期胃癌 | 人血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)拮抗药 | 美国礼来 | 2014年4月 |
| 西妥昔单抗(Siltuximab) | Sylvant | Castleman病 | 白细胞介素6(IL-6)拮抗药 | 英国强生 | 2014年4月 |
| 色瑞替尼(Ceritinib) | Zykadia | NSCLC | ALK抑制剂 | 瑞士诺华 | 2014年4月 |
| 贝利司他(Belinostat) | Beleodaq | T细胞淋巴瘤 | 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂 | 美国Spectrum | 2014年7月 |
| 艾地利西(Idelalisib) | zydelig | 慢性淋巴细胞白血病 | 磷脂酰肌醇3-激酶(P13K)δ抑制剂 | 美国吉利德 | 2014年7月 |
| 潘利珠单抗(Pembrolizumab) | Keytruda | 黑色素瘤 | 阻断人程序性死亡受体1(PD-1) | 美国墨沙东 | 2014年9月 |
| 布利莫单抗(Blinatumomab) | Blinicyto | 急性淋巴细胞白血病 | CD19拮抗药 | 美国安进 | 2014年12月 |
| 尼伏单抗(Nivolumab) | Opdivo | 晚期转移性黑色素瘤 | PD-1 | 美国百时美施贵宝 | 2014年12月 |
| 奥拉帕尼(Olaparib) | Lynparza | 与乳腺癌易感基因(BRCA)缺陷相关的晚期卵巢癌 | 聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶抑制剂 | 英国阿斯利康 | 2014年12月 |
| 帕比斯他 | Farydak | 多发性骨髓瘤 | 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 | 瑞士诺华 | 2015年2月 |
| 乐伐替尼(Lenvatinib) | Lenvima | 分化型甲状腺癌 | 酪氨酸激酶受体抑制剂 | 日本卫材 | 2015年2月 |
| Dimetuximab | Unituxin | 儿童高危神经母细胞瘤 | GD2结合单克隆抗体 | 美国联合治疗 | 2015年3月 |
| 曲贝替定(Trabectedin) | Yondelis | 脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤 | 脱氧核糖核酸烷化剂 | 美国强生 | 2015年10月 |
| 阿西唑咪(Isaxozimib) | Ninlaro | 多发性骨髓瘤 | 蛋白酶体抑制剂 | 日本武田 | 2015年11月 |
| Daratumumab | Darzaelx | 多发性骨髓瘤 | 人抗CD38免疫球蛋白(IgG)1k单克隆抗体 | 美国强生 | 2015年11月 |
| 埃罗妥珠单抗(Elotuzumab) | Empliciti | 多发性骨髓瘤 | CS1单克隆抗体 | 美国百时美施贵宝/艾伯维 | 2015年11月 |
| 克唑替尼(Cobimetinib) | Cotellic | 黑色素瘤 | MEK激酶抑制剂 | 美国基因泰克/罗氏 | 2015年11月 |
| Necitumumab | Portrazza | 鳞状NSCLC | EGFR抑制剂 | 美国礼来 | 2015年11月 |
| 奥西替尼(Osimertinib) | Tagrisso | EGFR突变NSCLC | EGFR | 英国阿斯利康 | 2015年11月 |
| 艾乐替尼(Alectinib) | Alecensa | ALK阳性NSCLC | ALK抑制剂 | 瑞士罗氏 | 2015年12月 |

表4 2010—2015年美国FDA批准上市的内分泌及代谢系统孤儿药

| 通用名 | 商品名 | 适应症 | 特点/靶点 | 研发企业 | 批准时间 |
|------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|------------|----------|
| 聚乙二醇重组尿酸(Pegloticase) | Krystexxa | 痛风 | 聚乙二醇化的尿酸酶 | 美国Savient | 2010年9月 |
| 帕瑞肽(Pasireotide Diaspartate) | Signifor | 不宜手术的库欣病 | 生长抑素类似物 | 瑞士诺华 | 2012年12月 |
| 美曲普汀(Metreleptin) | Myalept | 瘦素缺乏的替代疗法、先天性/后天获得性全身脂肪代谢障碍并发症 | 瘦素 | 美国百时美施贵宝 | 2014年2月 |
| α-埃洛硫酸酯酶(Elosulfase α) | Vimizim | IVA型黏多糖贮积症 | 有机硫酸酯酶 | 美国拜玛林 | 2014年2月 |
| 重组人甲状旁腺激素 | Natpara | 甲状旁腺功能减退 | 甲状旁腺激素补充剂 | 美国NPS | 2015年1月 |
| 尿苷三乙酸酯 | Xuriden | 遗传性乳清酸尿症 | 尿苷前体药 | 美国Wellstat | 2015年9月 |
| Asfotase | Strensiq | 儿童型低磷酸酯酶症 | 磷酸酯酶促进剂 | 美国亚力兄 | 2015年10月 |
| Sebelipase α | Kanuma | 溶酶体酸酯酶缺乏症 | 溶酶体酸酯酶补充剂 | 美国亚力兄 | 2015年12月 |

表5 2010—2015年美国FDA批准上市的心血管系统孤儿药

| 通用名 | 商品名 | 适应症 | 特点/靶点 | 研发企业 | 批准时间 |
|------------------|----------|-----------------------|-------------------------|------------|----------|
| 艾替班特(Icatibant) | Firazyr | 遗传性血管水肿 | 缓激肽B ₂ 受体拮抗药 | 爱尔兰夏尔 | 2011年8月 |
| 洛美他派(Lomitapide) | Juxtapid | 纯合性家族性高胆固醇血症(HoFH) | 微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂 | 美国Aegerion | 2012年12月 |
| Evolocumab | Repatha | 家族性高胆固醇血症 | PCSK9抑制剂 | 美国波路图 | 2015年8月 |
| Idarucizumab | Praxbind | 预防成年非瓣膜性心房颤动的卒中和全身性栓塞 | 抗凝血酶逆转剂 | 德国勃林格殷格翰 | 2015年10月 |
| Selexipag | Uptravi | 肺动脉高压 | 前列腺环素受体激动剂 | 瑞士爱可泰隆 | 2015年12月 |

- [1] 易八贤,王广平,霍艳飞,等.基于药物可负担性的罕见病用药定义探讨[J].中国医药工业杂志,2015,46(6):658-664.
- [2] Lavandeira A. Orphan drugs: legal aspects, current situation[J]. *Haemophilia*, 2002, 8(3):194-198.
- [3] Schieppati A, enter JI, Daina E, *et al.* Why rare diseases are an important medical and social issue[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629):2039-2041.
- [4] 孙赛男,董江萍.国外孤儿药现状分析及对我国的启示[J].中国医药工业杂志,2015,46(10):1146-1150.
- [5] 邹栩,顾凯.世界新药研发动向[J].中国新药杂志,2007,16(22):1821-1825.
- [6] 孟光兴.基于市场导向的新药研发决策模型研究[J].中国新药杂志,2016,25(2):121-124.
- [7] 田月,赵志刚.全球重要领域的新药研发与进展[J].药品评价,2015,12(18):6-11.
- [8] 高婧,杨悦.全球创新药物研发趋势分析[J].中国新药杂志,2015,24(24):2764-2769.
- [9] 王帅,罗欣,陈玉文.近5年获美国FDA批准的新药及其治疗领域分析[J].中国药房,2014,25(13):1156-1158.
- [10] 袁林,邵明立.美国FDA加快新药审评策略以及对我国的启示[J].中国新药杂志,2015,24(21):2401-2404.
- [11] 高敏洁.美国FDA对新药临床试验申办者和合同研究组织的监管模式[J].中国新药与临床杂志,2016,35(2):109-113.
- [12] 张延军,王静波,郭剑非.美国孤儿药法案及其对新药研发的影响[J].中国药物经济学,2010,5(1):27-34.
- [13] Reaves ND. A model of effective health policy: the 1983 orphan drug act[J]. *J Health Soc Policy*, 2003, 17(4):61-71.
- [14] 李认书,李鸿彬.美国与欧盟孤儿药研发上市管理制度及对我国的启示[J].中国药事,2014,28(10):1109-1113.
- [15] 谢冰洁,宋高广.美国生物制品中孤儿药的研发现状及对中国孤儿药研发策略的思考[J].药学进展,2016,40(6):404-410.
- [16] 陈玲,刘艳红,邹栩,等.2015年全球重要治疗领域新药研究的最新进展[J].中国新药杂志,2016,25(6):601-621.
- [17] 朱斌,余波,翟青.影响肿瘤患者化疗疗效的医源性因素分析[J].中国药房,2012,23(14):1327-1329.
- [18] 何明珠,姜玲,王静,等.肿瘤化疗患者心理韧性及其影响因素的研究[J].护理学杂志,2015,30(1):60-62.
- [19] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1-10.
- [20] 陈万青,郑荣寿,张思维.中国恶性肿瘤的动态变化[J].科技导报,2014,32(26):65-71.
- [21] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会.肿瘤治疗相关呕吐防治指南:2014版[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(3):263-273.
- [22] IMS. *Top 20 global therapeutic classes, 2010, total audited markets*[EB/OL].[2014-03-01]. <http://www.ims.com>.
- [23] 汤仲明.2013年上半年美国FDA批准药物简介[J].国际药学研究杂志,2013,40(4):501-509.
- [24] 汤仲明.2014年下半年美国FDA批准药物简介[J].国际药学研究杂志,2015,42(1):115-126.
- [25] Naqorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, *et al.* Blinatumomab: a historical perspective[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(3):334-342.
- [26] 陈玲,赵天笑,邹栩,等.2014年美国FDA批准上市新药回顾及重点药物分析[J].中国新药杂志,2015,24(4):361-369.
- [27] 王淋丽,李娜,廖玉芳,等.非小细胞肺癌一线化疗药物的研究进展[J].中国药房,2016,27(5):717-720.
- [28] 李莹,田驰,王磊,等.小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的研究进展[J].肿瘤药学,2016,6(2):81-88.
- [29] 刘静毅,张俊萍.阿法替尼在NSCLC治疗中的研究进展[J].实用肿瘤杂志,2016,31(2):111-115.
- [30] 李静,武新虎,刘志冰,等.阿法替尼联合西妥昔单抗治疗非小细胞肺癌EGFR T790M突变所致的吉非替尼耐药[J].肿瘤,2013,33(7):619-623.
- [31] 魏瑜,张莉.阿法替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(12):1894-1898.
- [32] 鞠娜,史美祺,寇莹莹,等.阿法替尼在克服一代EGFR-TKI耐药方面的研究进展[J].中南药学,2016,14(5):511-515.
- [33] Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, *et al.* Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):528-538.
- [34] 潘焱,谭佩欣.一线阿法替尼与化疗对EGFR突变伴有脑转移的非小细胞肺癌患者的疗效评价[J].循证医学,2016,16(4):230-232.
- [35] 张丽,汤依群,史美祺,等.阿法替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性观察[J].安徽医药,2015,19(7):1375-1378.
- [36] 汤仲明.2014年上半年美国FDA批准药物简介[J].国际药学研究杂志,2014,41(4):493-502.
- [37] 马帅,温颖玲,周伟澄.2015年美国FDA批准上市的新药简介[J].中国医药工业杂志,2016,47(1):79-105.
- [38] 赵鸿萍,蒋宏民,相秉仁.近5年全球在研心血管药物研发热点靶标及趋势分析[J].中国药科大学学报,2012,43(6):573-576.
- [39] 成承,李文婷,裴常伯,等.焦虑抑郁与心血管系统疾病的研究[J].中华保健医学杂志,2016,18(1):24-26.
- [40] 李静静,赵建力.窖蛋白与心血管系统疾病关系的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(9):1124-1126.
- [41] 郑少微,巩付华,展淑琴,等. Evolocumab 治疗高胆固醇血症患者的Meta分析[J].中国临床药理学与治疗学,2016,21(5):520-525.

口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者中的应用进展

范盾聪*,何亦君,马殷浩*(海宁市人民医院药学部,浙江 海宁 314400)

中图分类号 R973^{+.2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3737-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.39

摘要 目的:了解口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者中的应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就华法林、阿司匹林和新型口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗中的应用进展进行归纳和总结。结果:血液透析并发心房颤动患者脑卒中和血栓事件风险增高,同时具出血倾向,应合理使用抗凝药物。阿司匹林不能预防因心房颤动凝血异常引发的血栓;而华法林在血液透析患者中的临床应用尚存在争议;阿哌沙班是目前唯一获美国FDA批准用于血液透析患者的新型口服抗凝药物。结论:有效控制血液透析并发心房颤动患者的多种出血因素以及平衡脑卒中和出血风险仍是该领域临床研究的一项难题,阿哌沙班是血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗的新选择。

关键词 终末期肾病;血液透析;心房颤动;抗凝;血栓

心房颤动是最常见的心律失常,具有心室率紊乱、心收缩障碍和心房附壁血栓形成等特征,其主要危害为心排出量降低、血栓形成和卒中风险增加,可导致脑卒中和肢体动脉栓塞(严重者甚至需要截肢)等。在终末期肾病[ESRD,肌酐清除率(Cr) $<15\text{ mL/min}$]患者中,心房颤动的发病率高达7%~27%^[1]。一项Meta分析显示,合并心房颤动的ESRD患者病死率和脑卒中的发生率(分别为26.9%和5.2%)明显高于未合并心房颤动的ESRD患者(分别为13.4%和1.9%),故ESRD患者需长期抗凝治疗^[2]。ESRD患者常伴有凝血功能紊乱、血小板减少和维生素K缺乏,存在出血倾向,当患者进入维持性血液透析阶段时,其高凝状态和出血倾向均会更加明显^[3]。因此,选择合理的抗凝方案预防血栓栓塞事件的发生,同时降低出血性并发症风险对血液透析患者显得尤为重要。笔者查阅近年来国内外相关文献,就华法林、阿司匹林和新型口服抗凝药物(NOACs)在血液透析并发心房颤动患者抗凝治疗中的应用研究进行归纳和总结,以期为临床用药提供参考。

1 华法林

华法林作为最常用的口服抗凝药物,其主要作用机制为抑制肝微粒体内维生素K,干扰凝血因子II、VII、IX和X合成,导致外源性凝血途径中断。目前,已有较多

研究肯定了华法林在降低慢性肾病(CKD)患者卒中风险的作用,CKD并发心房颤动患者在保证其国际标准化比值(INR)平稳且未发生出血的情况下可使用华法林抗凝^[4-5]。2014年,美国心房颤动管理治疗的相关指南建议血栓栓塞风险(CHA2DS2-VASc)评分 ≥ 2 分的患者应进行口服抗凝剂治疗^[6]。CKD患者在ESRD的血液透析阶段通过口服华法林可以使其INR介于2.0~3.0。但Limdi NA等^[7]的研究发现,肾功能严重受损的患者INR波动程度较轻、中度受损患者更大,易过度抗凝(INR >4.0)。加拿大心房颤动的相关指南和国际肾病组织则认为,血液透析并发心房颤动患者不应常规使用华法林预防卒中^[8]。可见,各国指南对于血液透析并发心房颤动患者的抗凝建议并不统一,抗凝治疗已成为相关领域临床研究的热点问题。

1.1 华法林影响血液透析并发心房颤动患者卒中风险

Olesen JB等^[9]的研究显示,华法林可明显降低血液透析患者缺血性卒中的发生风险[风险比(HR)=0.44,95%置信区间(CI)(0.26,0.74), $P=0.002$]。Winkelmayr WC等^[10]的研究纳入2 313例初诊为心房颤动且首次使用华法林进行抗凝治疗的血液透析患者,结果显示华法林组患者出血性卒中的发生率是对照组的2倍多[HR=2.38,95%CI(1.15,4.96)]。Chan KE等^[11]的研究

[42] 孙树森,韩容,赵志刚. 2015年上半年美国FDA批准的新分子实体与评价:心血管系统疾病和癌症治疗用药[J]. 药品评价,2015,12(16):6-12.

[43] 朴元林. 心血管系统疾病中西药物合用的研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2014,42(6):12-15.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0573-89230305。E-mail:183130878@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0573-89230305。E-mail:zjhnyh@163.com

[44] 刘兴兰. Evolocumab降低LDL-C有效性及安全性的Meta分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.

[45] 苏婷. Evolocumab调脂治疗的有效性与安全性Meta分析[D]. 兰州:兰州大学,2016.

[46] 钟小燕,杨旭平,余彬,等. Evolocumab治疗血脂异常的疗效与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志,2016,32(1):19-24.

(收稿日期:2016-10-19 修回日期:2017-02-24)

(编辑:陶婷婷)