

从近 30 年 FDA 批准治疗心血管疾病 新药分析影响药物治疗指数的规律和趋势

臧林泉 崔茜辰

(广东药科大学 广东 广州 510000)

【摘要】目的：归纳分析美国 FDA 自 1989—2018 年以来批准上市的治疗心血管疾病的新药研发趋势，为开发新药指明趋势和方向。方法：检索中国知网、FDA 和 EMA 官网、SCI-finder 数据库、Pubmed 数据库、ACS 数据库、百度学术等数据库，收集、统计、分析、归纳美国 FDA 从 1989—2018 年之间批准上市的治疗心血管疾病的新药。运用统计学软件 SPSS11.0 和化合物结构分析软件进行分析药物研发在靶点和病理方面规律关系。结论：通过分析，未来心血管疾病新药将向着多靶点、复合用药、发挥协同作用的方向发展，从药物化学、药代动力学、疗效和安全性的相互作用出发，研制新型药物。

【关键词】治疗心血管疾病药物；靶点；作用机制；趋势和规律

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 指的是与心脏或血管相关的疾病。通常包括冠心病、脑血管病 / 中风、心率失常、心力衰竭、高血压性心脏病、风湿 / 类风湿性心脏病、先天性心脏病、动脉瘤、心肌病变、心内膜炎、慢性肾脏病、深静脉血栓和肺栓塞以及周围末梢动脉血管疾病等。CVD 是世界范围的头号健康杀手，每年死于心血管疾病的人数多于任何其它疾病 / 事故。根据 WHO 统计，2015 年全球估计有 1770 万人死于心血管疾病，占全球死亡人数的 31% [1]，对于心血管疾病治疗药物的研发刻不容缓。长期以来，心血管疾病治疗药物都是研究热点，现已成为第二大药物使用领域，仅次于癌症药物。本文通过检索收集了 1988—2018 年近 30 年来心血管药物 FDA 批准上市的药物。对于治疗心血管系统药物的靶点选择、化合物结构设计、治疗指数等参数和数据进行了统计和分析，寻找其中的共性规律，为未来新型治疗心血管药物的研发提供参考和启迪 [1]。

1 近年 FDA 批准新药概况

自 1989 年到 2018 年，FDA 共批准新药 894 种，其中用于治疗心血管药物共计 95 种，占总药物种类的 10.63% [2]。同时，可以看出，心血管药物一直是 FDA 批准药物种类数量最多的疾病领域之一，其每年药物审批数量与总数量变化趋势保持一致。

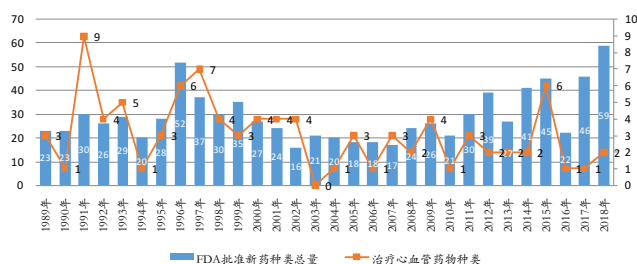
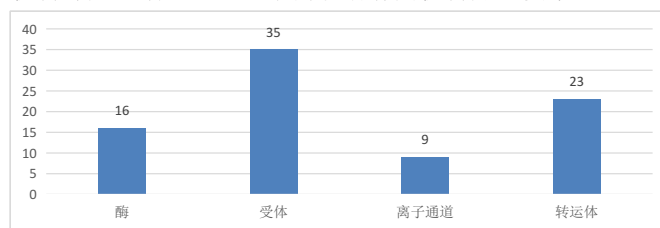


图 1 1989—2018 年 FDA 批准的新药总数及治疗心血管药物数量

表 1 1988—2018 年 FDA 批准的治疗心血管疾病新药—酶

序号	药物名称	批准年份	分子结构	分子量	化合物结构	作用机制	治疗适应症	毒性
1	丁酸氯维地平	2008		456.32	$C_{21}H_{23}Cl_2NO_6$	选择性舒张动脉血管，降低全身血管阻力	口服治疗高血压	肝毒性
2	盐酸普拉格雷	2009		409.90	$C_{20}H_{20}FNO_5S \cdot HCl$	P2Y12 血小板抑制剂	用于降低急性冠脉综合征患者血栓的形成	肾毒性
3	达比加群酯	2010		627.73	凝血酶抑制剂	阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，减少血栓形成	治疗非瓣膜房颤患者中风和全身栓塞	肾毒性
4	阿哌沙班 (Arixiban)	2011		459.50	凝血酶 Xa 因子抑制剂	抑制游离及与血栓结合的 Xa 因子，并抑制凝血酶原酶活性	髋关节或膝关节择期置换术的成年患者，预防静脉血栓栓塞事件 (VTE)	肝毒性
5	硫酸沃拉帕沙	2014		590.66	$C_{29}H_{33}FN_{20}S$	凝血酶受体蛋白酶激活受体 (PAR-1) 拮抗剂	用于心肌梗死 (MI) 或有外周动脉疾病 (PAD) 史患者降低血栓性心血管事件	肝毒性
6	复方培哚普利精氨酸和苯磺酸氯氯地平	2015		441.6	$C_{19}H_{32}N_2O_5 \cdot C_8H_{11}N$	血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂，和氯氯地平，二氢吡啶钙通道阻滞剂	高血压	—

按照心脑血管作用机制可以划分为：酶、受体、离子通道、转运体。1989 年到 2018 年的心脑血管药物按照作用机制划分，酶作用机制药物 16 种 (17.39%)；受体作用机制药物 35 种 (38.04%)；离子通道作用机制 9 种 (9.78%)；转运体作用机制药物 23 种 (25%)，其中受体作用机制占比最高。



2 FDA 批准治疗心血管药物情况

以下将通过 1989 年到 2018 年 30 年间 FDA 所批准的一些典型的治疗心血管药物新药分析来研究该领域新药研发的规律和趋势 [3]。(见表 1)

丁酸氯维地平：通过口服治疗高血压，也可用于手术后出现的急性血压升高。丁酸为注射用乳剂，其活性成分作用时间短的第三代二氢吡啶钙通道拮抗剂。起效快，消效快，可增加剂量，准确控制血压 [4]。作为一种选择性血管扩张剂，可直接降低外周血管阻力而不扩张静脉血管容量，适合急性重症高血压患者静脉给药。与许多通过肾脏和 / 或肝脏代谢的静脉降压药不同，它们在血液和组织中代谢，因此不会在体内积累。氯维地平与硝普钠在平均动脉压控制和血流动力学改变 (包括心脏加速) 方面无显著差异。

盐酸普拉格雷：赛诺菲的氯吡格雷于 1997 年上市，成为了为数不多的百亿神药；但由于氯吡格雷为前药，需要在体内代谢为活性产物才能发挥作用，且存在“氯吡格雷抵抗”问题，故更为有效的抗栓类药物仍为临床所需。普拉格雷的诞生，在活性更强的基础上，进一步克服了氯吡格雷体内代谢的不足之

处,为临床用药又增填了又一重要选择。盐酸普拉格雷于 2009 年在国内批准临床,该药物从结构来克服了部分体内代谢问题、抵抗问题;其次,活性得到了提升,用量大大降低;但相对严重的出血问题,大大限制了其临床推广。上市至今,与波立维的市场份额仍相差甚远,而替格瑞洛也已开始明显发力;再者,国内虽然有众多企业仿制,但直至今日,原研未被批准,国内品种也很难上市。

阿哌沙班适应症血栓,阿哌沙班是施贵宝和辉瑞双方合作研发的抗凝制剂,2011 年通过美国 FDA 审批。Apixaban 是一种高选择性 Xa 因子抑制剂,通过口服用药,可取代使用时间已长达 50 年的老抗凝剂华法林,为临床防治静脉血栓栓塞提供一种更安全有效的抗凝药物。

尼莫地平是一种钙通道阻滞剂,用于治疗蛛网膜下腔出血。盐酸卡托普利是一种每日服用一次的受体阻滞剂,具有内源性交感神经样活性,无明显的膜稳定作用,被用来治疗高血压^[5]。(见表 2)

尼莫地平:是一种钙通道阻滞剂,用于治疗蛛网膜下腔出血。盐酸卡托普利是一种每日服用一次的受体阻滞剂,具有内源性交感神经样活性,无明显的膜稳定作用,被用来治疗高血压^[6]。

决奈达隆:该药物适用于治疗心房颤动以及窦性心律,是长期以来为数不多能够显著降低心房颤动复发的药物。从药物的结构和药理方面来看,决奈达隆综合了胺碘酮的电生理优点,同时去除了与碘相关的恶性反应,因而被广泛应用。与胺碘酮类似,与胺碘酮相比会导致血肌酐水平增加,但不会影响肾小球的滤过率。与胺碘酮相比,决奈达隆的主要优点在于不会产生心脏外副作用,包括与肝、肺甲状腺等都不会产生不良反应,其主要原因是决奈达隆不含碘且组织蓄积少,可以从药理上降低对甲状腺、眼及肺造成的毒副作用,同时减少神经病变。决奈达隆的不足之处在于,会导致心动过缓以及 QT 间期延长,但发生几率较小。之前出现过与决奈达隆严重损害肝功能的报道,因此临床上使用决奈达隆一般会要求定期检测肝酶,尤其是在治疗初期的 6 个月。目前,决奈达隆仍是指南推荐用于治疗阵发性或持续性房颤的药物,但需要注意的是,决奈达隆不能用于 NYHA III - IV 级心衰患者。

托伐普坦:特异性拮抗精氨酸加压素,用于治疗高容或等

容性低钠血症伴心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌异常综合征。作为血管加压素 V2 受体拮抗剂,托伐普坦的作用机制原理是促进血管加压素与 V2 受体相结合,加快自由水的排泄速度,进而通过稀释作用保持 Na 的稳定。经过临床验证,托伐普坦具有较好的耐受性,同时在治疗心衰过程中没有必要限制患者对于水的摄入,也无明显不良反应,因此在市场上很受欢迎。

屈西多巴:用于治疗神经源性体位性低血压(NOH)。屈西多巴是一种口服的人造氨基酸类物质,可在外周和中枢神经系统转化形成去甲肾上腺素。

3 FDA 批准的心血管药物趋势分析

多靶向:根据致病机理,进行药物靶点的研究,并将靶点研究作为新药创新的关键点,已经成为新药研发的重要模式之一^[7]。但随着药物研发的进行,新靶点的发现愈加困难,但行业趋势迫使多靶点药物成为制药企业的重点研究和突破方向。

作用机制:从分子机制和细胞机制两个方面来分析药物作用机制。对于分子机制,重点集中于钙通道阻滞剂、还原酶抑制剂等^[8];而对于细胞机制,信号转导调节剂是研究热点^[9]。

药物类型:从近 30 年治疗心血管药物研发情况来看,研究复合药物和复方制剂是主流方向^[10]。通过采用高新技术和生物技术,将各种药物属性相结合,更有利于解决一些疑难杂症^[11]。

4 总结与展望

经济的发展带动人们对健康要求的提高,于是保障健康的新药不断涌现。心血管疾病作为人类健康的大敌,攻克治疗难题势在必行,其新药的研发必然会会长久持续^[12]。通过对 1989-2018 年 30 年来 FDA 审批通过的治疗心血管疾病新药汇总,梳理其中典型药物的作用靶点、作用机制,可以看出未来心血管疾病新药将向着多靶向、复合药剂的方向发展,从药物化学、药代动力学、疗效和安全性的相互作用出发,研制新型药物。

参考文献:

- [1] 邹翔,顾凯.世界新药研发动向[J].中国新药杂志,肺真菌病诊断和治疗专家共识.中华结核和呼吸杂志,2007,16(22):1821.
- [2] 刘昌孝.我国医药产业创新药物研发面临的问题及对策探讨[J].中国药房,2012,23(22):2017.

表 2 1988-2018 年 FDA 批准的治疗心血管疾病新药 - 离子通道

序号	药物名称	批准年份	分子结构	分子量	化合物结构	作用机制	治疗适应症	毒性
1	尼莫地平	1988		479.5 克 / 摩尔	硝基苯基吡啶和强力钙通道阻滞剂的合成衍生物	第二代钙通道阻滞剂	治疗高血压和稳定型心绞痛	肝毒性
2	尼卡地平	1992		479.53 克 / 摩尔	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₆	通过抑制钙离子内流,抑制 cAMP 磷酸二酯酶使细胞 cAMP 水平上升	用于高血压、脑血管供血不足	肾毒性
3	决奈达隆	2009		593.22 克 / 摩尔	C ₃₁ H ₄₄ N ₂ O ₅ · HCl	多通道的抑制剂,可抑制的 K 电流、Na 电流,阻滞心肌 L 型钙电流,	抗心律失常药物	肝毒性