

· 新药述评 ·

慢性特发性血小板减少性紫癜治疗药物罗米司亭和艾曲波帕

姚远兵¹, 王玲², 夏悦¹, 金桂兰¹

(1 湖北省宜昌市第一人民医院药剂科, 宜昌 443000, 2 湖北省荆门市第一人民医院药剂科, 荆门 448000)

[摘要] 在慢性特发性血小板减少性紫癜的治疗中, 当患者不能耐受或对传统治疗比如皮质激素、免疫球蛋白以及脾切除等疗效不佳时, 能刺激血小板生成增多的药物为患者提供了另外一条治疗途径。第一代血小板刺激药物由于使用后在患者体内产生内源性 TPO 中和抗体, 使患者发生继发性血小板减少而被停止临床试验, 第二代药物罗米司亭和艾曲波帕在临床试验中能够安全增加和维持对传统治疗抵抗患者的血小板数量, 并且没有内源性中和抗体产生。文中详细介绍了两药分子结构特点、作用机制、药动学、疗效评价以及安全性。

[关键词] 慢性特发性血小板减少性紫癜; 罗米司亭; 艾曲波帕; 分子结构; 作用机制; 临床疗效; 安全性

[中图分类号] R973.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2010)24-2221-06

The drugs in therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic
purpura romiplostin and eltrombopag

YAO Yuan bing, WANG Ling, XIA Yue, JIN Guilan

(1 Department of Pharmacy First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China;

2 Department of Pharmacy First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China)

[Abstract] In the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura, newly developed agents that can stimulate platelet production offer an alternative treatment strategy when patients could not tolerate or have an insufficient response to traditional therapies such as corticosteroids, immunoglobulin and splenectomy. The first generation of thrombopoietic agents was discontinued development owing to neutralizing auto-antibodies cross-reacting with endogenous TPO which can cause secondary thrombocytopenia in patients. In clinical trials, second-generation thrombopoietin receptor agonists, eltrombopag and romiplostin, safely increase and maintain platelet production in patients with refractory disease, without developing auto-antibodies against TPO. This article introduced the molecule construction features, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of the two drugs.

[Key words] chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (CIIP); romiplostin; eltrombopag; molecule construction; mechanism; clinical efficacy; safety

慢性特发性血小板减少性紫癜 (chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, CIIP) 传统治疗手段是使用激素或免疫抑制剂, 但由于严重的不良反应使应用受到限制, 人们在不停探索能直接刺激血小板生成的药物, 第一代药物由于使用后产生内源性血小板生长素 (thrombopoietin, TPO) 中和抗体使

血小板数量下降而被停止临床试验, 第二代药物罗米司亭与艾曲波帕在临床试验中表现出较高的反应率和良好的耐受性, 美国 FDA 于 2008 年 8 月和 11 月分别批准罗米司亭与艾曲波帕用于 CIIP 的治疗, 它们都通过作用于 TPO 受体来刺激血小板的生成, 与第一代相比具有更高的安全性^[1]。本文查阅了国外上市以来的临床资料, 介绍 CIIP 发病机制、治疗概况以及血小板刺激药物结构改进与发展历程, 并就两药物分子结构特点、作用机制、

[作者简介] 姚远兵, 男, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。联系电话: (0717)6238045 E-mail: yaoyuanbing@126.com



药理学、临床疗效以及安全性等进行综述。

1 CITP发病机制与治疗概况

1.1 CITP发病机制 CITP也称为免疫性血小板减少症,是由于生成的血小板被破坏和(或)血小板生成不足而引起的以血小板减少为特征的疾病,根据年龄的不同分为成人或儿童,根据症状持续时间长短分为急性或慢性,儿童多为急性,而成人通常为慢性。急性患者70%~80%不经治疗通常6个月内会自愈,慢性患者只有5%会自愈^[2]。CITP确切的病因目前尚不明确,与患者体内存在特殊的免疫反应有关,这种免疫反应导致患者体内的血小板被自身的抗体破坏:抗体与血小板结合后,被巨噬细胞识别并吞噬,此过程主要发生在脾脏或肝脏,自身免疫抗体的产生主要受 CD_4^+ T辅助细胞以及抗体产生B细胞相互作用的影响,细胞毒(性)T淋巴细胞对血小板破坏也有一定作用。此外,患者血小板生成不足也是患病重要原因之一^[1]。

1.2 CITP治疗概况 CITP目前的治疗手段主要有:使血小板免遭破坏或增加患者体内血小板数量,一线或二线治疗主要是使生成的血小板免遭破坏和清除,一线治疗包括给予皮质激素或静脉注射免疫球蛋白,通常使用的皮质激素为强的松,剂量为 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程长短根据血小板的反应而定。2/3的患者在给药7~10 d内症状会完全或部分缓解,但大部分患者在减量后复发,只有20%~40%的患者有持续的缓解。在患者对皮质激素没有反应或不能耐受或需要迅速升高血小板的情况下,可选择静脉注射免疫球蛋白,标准剂量为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程1~2 d血小板在注射d1开始上升,但3~4周内回落。对Rh+的患者可选择静脉注射抗D免疫球蛋白,剂量为 $50\sim 80\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。二线治疗:IT患者患病持续时间超过6周并且有严重血小板减少(血小板 $<10\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)没有出血症状,或者患病持续时间3个月,对一线治疗没有或只有部分反应,血小板在 $10\times 10^9\sim 30\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 之间,可以考虑脾切除,70%左右的患者对脾切除有完全反应。25%~30%的患者对于一线治疗和脾切除没有反应,可应用免疫抑制剂,临床上使用的有硫唑嘌呤、环孢素A、环磷酰胺、利妥昔单抗等,但患者对免疫抑制剂的疗效与耐受性还缺乏临床证据,有待进一步考证^[2]。

2 血小板刺激药物结构改进与发展

一线和二线治疗都是通过抑制免疫反应来减少血小板清除与破坏,但当这些治疗手段无效或患者

不能耐受时,只有通过增加患者体内血小板数量来缓解症状,由于输注血小板费用高,引起并发症多,所以寻求能直接刺激血小板生成增多的治疗药物显得尤为重要。第一代研制出TPO受体激动剂包括重组人血小板生成素(rhTPO)以及巨核细胞生长因子,即截短的聚乙烯TPO分子(PEG-rhTPO)两个药物。rhTPO是从哺乳动物中国仓鼠卵巢细胞提取分离得来,与人体内源性的TPO有着相同的氨基酸序列,而PEG-rhTPO由大肠杆菌分离纯化制成,随后的临床试验对两药进行了评估,由于PEG-rhTPO使用后发现在少数健康志愿者(13/535)以及少数化疗患者体内(4/650)产生内源性TPO中和抗体而使血小板数量下降,两个药物在1998年被停止了临床试验^[3]。

第二代刺激血小板生成药物从TPO拟肽的分离开始,这种拟肽从噬菌体文库中被成功分离,它与内源性TPO不具有同源性,所以没有免疫源性,不会因免疫反应导致内源性TPO中和抗体产生,但是与rhTPO具有同等效力^[4]。为了增加这种拟肽在体内的稳定性及延长药物半衰期,人们对其结构进行了改进。首先,它必须对蛋白酶和肽酶稳定而不被水解,为此对N末端乙酰化或C末端酰胺化,或通过双硫键成环作用来增加对蛋白酶水解的稳定性^[5];第二是延长药物半衰期,目前通常采用两种方法:一是拟肽与聚乙二醇(PEG)或血清蛋白比如人血清白蛋白(HSA)结合来增加药物半径,从而阻止肾脏对药物的滤过来延长半衰期;二是采用Fc融合蛋白技术,即免疫球蛋白(Ig)可结晶片段(fragment crystallizable Fc)与拟肽融合生成Fc拟肽融合蛋白来延长半衰期^[6]。进一步的研究认为Fc拟肽融合后半衰期延长的原因可能与Fc与其新生受体FcRn结合时的pH依赖以及Fc融合蛋白形成同二聚体有关^[7]。第二代刺激血小板生成药物发展历程中,2008年具有里程碑意义,2008年8月FDA批准罗米司亭(romiplostin AMG-531)用于对传统治疗(一线治疗)没有充分反应的CITP治疗,11月又批准艾曲波帕(eltrombopag SB-497115)用于CITP二线治疗^[8]。罗米司亭采用Fc融合蛋白技术制成,为Fc拟肽类融合蛋白,它由4个TPO拟肽通过多聚甘氨酸共价与含有两个双硫键的人IgG1c重链的Fc恒定区融合而成,而艾曲波帕为非肽类TPO类似物,它是合成的小分子药物,也是第一个FDA批准用于ITP治疗的非肽类药物^[3](表1)。

表 1 艾曲波帕和罗米司亭特点比较^[13-10-13]

项目	艾曲波帕 (eltrombopag SB-497115)	罗米司亭 (romiplostin AMG-531)
结构	非肽类、合成小分子药物	肽类, 为 Fc 肽融合蛋白, Fc 结构药物延长半衰期, 与 TPO 不具同源性
相对分子质量	564.6	29 542
作用机制	作用于 TPO 受体, 作用位点不同于 TPO 触发 JAK/STAT 信号通路, 刺激巨核细胞增殖与分化	与 TPO 竞争结合 TPO 受体, 触发 JAK/STAT 信号通路, 增加巨核细胞倍数与成熟
给药途径	口服	皮下注射
给药剂量	最佳剂量 30~75 mg qd	中位剂量 2~3 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 每周 1 次
疗效	给药后 7 d 左右血小板开始上升, 16 d 左右达峰值	给药后 5 d 左右血小板开始上升, 呈剂量依赖性, 12~15 d 达峰值
停药	血小板 2 周内回落到基线值	血小板 2 周内回落到基线值
中和抗体产生	无	III 期临床中 1 例产生对罗米司亭而非 TPO 的中和抗体, 但不影响血小板计数
药物消除	游离药物在肝脏代谢, 与血小板结合的药物通过网状内皮系统清除	游离药物代谢目前不清楚, 与血小板结合的药物通过网状内皮系统清除
骨髓网硬蛋白增加	无	III 期临床中有 2 例患者骨髓网硬蛋白增加
血栓形成	临床试验中没有发现血栓形成	III 期临床中有 2 例患者血栓形成

3 血小板的形成及两药作用机制

血小板生成素受体 (TPO/cMPL) 在干细胞、巨核细胞以及巨核细胞前体的表面都有表达, 刺激 cMPL 能触发两面神激酶信号传导及转录激活因子信号通路 (Janus activating kinase/signal transducers and activators of transcription JAK₂/STAT5), 引起基因表达的改变, 从而促进干细胞向巨核细胞途径转变的过程, 骨髓祖细胞增殖分化使成熟的巨核细胞形成不断增加, 最终导致血小板的形成并释放进入外周循环。罗米司亭的 4 个 TPO 拟肽含有 4 个 cMPL 结合位点, 它与体内内源性的 TPO 竞争与 cMPL 结合, 刺激血小板的生成, 而非肽类的艾曲波帕能与细胞跨膜区域的 cMPL 相互作用, 刺激血小板的生成^[11]。两个药物一个肽类, 一个非肽类, 都是通过作用于 cMPL 来刺激血小板的生成, 其作用方式与效果是否完全一样, 有学者做了这方面的研究。Erhard 等^[8]比较了 rhTPO (肽类) 与艾曲波帕在体外对血小板功能的影响, 发现 rhTPO 能激活血小板磷脂酰肌醇 (3)-激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3 kinase/Protein kinase B, P β K/Akt) 及 JAK₂/STAT₃-5 信号传导通路, 而艾曲波帕只能激活 JAK₂/STAT₃-5 信号传导通路, 对 α 作用弱, 对 P β K/Akt 信号传导通路没有影响, P β K/Akt 信号传导通路对血小板功能有重要作用, 所以 rhTPO 对血小板的聚集等功能产生强烈影响, 而艾曲波

帕对血小板功能几乎没有影响, 但两者对巨核细胞分化等功能的影响几乎一样, 这可能与两者作用于 cMPL 不同的氨基酸序列位点有关。Nishino 等^[9]比较了 rhTPO 艾曲波帕及另外一个非肽类 cMPL 激动剂 NR-101 对造血干细胞的影响, 发现经过 7 d 培养, NR-101 能显著增加干细胞的数量, 是 rhTPO 的 7 倍, 而艾曲波帕与 rhTPO 增加干细胞数量相当, 同样是非肽类 cMPL 激动剂, 对干细胞的影响也不一样, 他们结构上的差别导致了对干细胞不同的影响。这些研究都表明, 两药虽然都作用于 cMPL, 但它们与 cMPL 的结合位点肯定是不一样的。

4 药动学

两个随机安慰剂对照的 I 期临床试验研究了罗米司亭在健康志愿者体内药动学特点^[10], 在第一个试验中, 志愿者被分为罗米司亭静脉注射组 (n=12), 给药剂量为 0.3~10 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 与皮下注射组 (n=20), 给药剂量为 0.1~2 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 在第二个试验中, 分为皮下注射组 (n=24), 给药剂量为 0.3~2 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 与安慰剂组 (n=6), 均为单次给药。结果表明, 在第一个试验中, 静脉给药 1~3 d 内血小板开始上升, 11~15 d 后达到峰值, 而皮下给药 4~9 d 内血小板开始上升, 8~20 d 后达到峰值, 血小板数量 28 d 内回到基线值。第二个试验中, 给予 1 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 的血小板持续增加时间为 2~15 d 而 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 为 6~16 d 血药浓度与给药剂量不呈线性关

系,而血小板数量的上升则与给药剂量呈剂量依赖性,在给予 $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 单次剂量时,达峰时间为 24~36 h。在随后对 IIP 患者的研究中发现,在每周给药 1 次的情况下(剂量 $3 \sim 15 \mu\text{g kg}^{-1}$),达峰时间为 7~50 h(中位值 14 h),消除半衰期为 1~14 d(中位值 3.5 d)。

两个独立的随机单剂量的交叉试验评估了艾曲波帕在健康志愿者体内的药动学特点^[11]。第一个试验 A 分 3 期进行:① 受试者禁食(前 1 d 晚上直到给药后 4 h),给予 2 粒 25 mg 胶囊。② 受试者禁食,给予 2 粒 25 mg 片剂。③ 受试者给予 FDA 标准规定的高脂肪高钙早餐,餐后立即给予 2 粒 25 mg 片剂。第二个试验 B 分 5 期进行:① 受试者禁食,给予 1 粒 75 mg 片剂。② 受试者给予低脂肪低钙早餐,餐后立即给予 1 粒 75 mg 片剂。③ 受试者给予高脂肪低钙早餐,餐后立即给予 1 粒 75 mg 片剂。④ 受试者给予高脂肪低钙早餐,餐前 1 h 给予 1 粒 75 mg 片剂。⑤ 与包含 1524 mg 氢氧化铝及 1425 mg 碳酸镁的液体抗酸剂同服。结果表明,所有试验 A、B 组中,血药浓度达峰时间(T_{max})为 1~12 h(中位值 4 h),消除半衰期($t_{1/2}$)为 13.8~18.8 h(中位值 16 h)。在试验 A 中,给予高脂高钙早餐后口服艾曲波帕生物利用度显著降低,AUC 和峰浓度(C_{max})分别比禁食下降 59% 和 65%。在试验 B 中,艾曲波帕与低钙食物同时服用,无论是高脂肪还是低脂肪,都不影响它的 AUC 与 C_{max} ,而当与抗酸剂同服时,AUC 和 C_{max} 比禁食下降 70%。此试验表明:高脂低脂饮食均不影响它的生物利用度,而高钙与抗酸剂则使生物利用度显著降低。艾曲波帕在本质上是亲脂药物,但高脂食物并没有影响它的生物利用度,可能因为它结构中含有酸性成分,导致在胃酸环境中溶解度很低,所以高脂食物对它的生物利用度没有影响,同时它是一个联苯基脲衍生物,在结构上与金属螯合剂有相似性,能与很多金属离子形成螯合物,从而影响它的生物利用度。

5 临床疗效评价

两个多中心随机安慰剂对照的 III 期临床试验比较了罗米司亭对慢性 IIP 患者的疗效^[12],患者年龄均 > 18 岁,最初血小板计数 $< 30 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,都曾经接受过皮质类固醇激素(94%),静脉注射免疫球蛋白(80%)或脾切除术(50%)治疗,但反应不充分。第一个试验包括 63 例脾切除患者(脾切除时间 ≥ 4 周),另一个试验包括 62 例非脾切除患者,他们均

按 2:1 的比例随机分组,每周接受皮下注射罗米司亭或安慰剂,时间 24 周。罗米司亭初始剂量为每周 $1 \mu\text{g kg}^{-1}$,随后适当调整剂量使血小板计数维持在 $50 \times 10^9 \sim 200 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,评价最主要的终点是患者血小板有持久的反应,即在治疗结束的最后 8 周至少有 6 周的时间血小板计数 $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。试验最大剂量不超过 $15 \mu\text{g kg}^{-1}$,试验期间患者可以使用救护药品,但是在最后 8 周里只要使用了救护药品就不能认为血小板有持久的反应。在第一个脾切除组试验中,42 例患者分在罗米司亭组,1 例因不良反应、1 例自愿退出试验,40 例完成试验,21 例患者分在安慰剂组,2 例因死亡退出试验,19 例完成试验。在第二个非脾切除组试验中,41 例患者分在罗米司亭组,2 例因不良反应退出试验,39 例完成试验,21 例患者分在安慰剂组,1 例因不良反应、2 例自愿退出试验,1 例怀孕退出试验,17 例完成试验。结果表明,在所有罗米司亭组中,给药 1 周后 25% 患者血小板有反应,给药 2~3 周后 50% 患者血小板有反应。在最后 8 周,第一个脾切除试验组中给予罗米司亭的患者每周血小板计数在 $56 \times 10^9 \sim 85 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,而非脾切除组给予罗米司亭的患者每周血小板计数在 $63 \times 10^9 \sim 96 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。脾切除组中,给予罗米司亭后血小板有持久反应的患者比例显著高于给予安慰剂患者比例(38% : 0%, $P=0.001$)。非脾切除组中,罗米司亭组血小板有持久反应的患者比例也显著高于给予安慰剂组(61% : 5%, $P<0.001$)。评价的第二个结果是血小板暂时的反应,即在试验期间患者血小板没有持久的反应,但是有间断或不间断 ≥ 4 周时间患者血小板有反应。在脾切除组中,有暂时反应的患者比例为 40%,非脾切除组中,有暂时反应的患者比例为 27%。在脾切除组中,患者血小板总的反应比例(持久反应 + 暂时反应)罗米司亭与安慰剂对比为 79% : 0 ($P<0.001$),在非脾切除组中,患者血小板总的反应比例罗米司亭与安慰剂对比为 83% : 7% ($P<0.001$)。在脾切除组中,患者血小板有反应持续时间罗米司亭与安慰剂对比为 12.3 周 : 0.2 周 ($P<0.001$),在非脾切除组中,患者血小板有反应持续时间罗米司亭与安慰剂对比为 15.2 周 : 1.3 周 ($P<0.001$)。给予罗米司亭的患者中,停药后血小板反应维持时间较短,2 周内 73% 的患者血小板计数又降低到 $< 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,只有 8.3% 的患者血小板计数 $> 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 且持续时间 > 12 周。

艾曲波帕的 II 期临床试验, 共有 21 个国家 63 个中心的 114 例患者参加^[13], 患者平均年龄 48 岁 (19~84 岁), 血小板计数均 $< 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 按 2:1 的比例分为艾曲波帕组 ($n=76$) 与安慰剂组 ($n=38$), 疗程为 6 周, 这些患者都曾接受过其他治疗, 其中, 艾曲波帕组和安慰剂组中接受皮质激素的患者分别为 57 (75%) 和 29 例 (76%), 接受静脉注射免疫球蛋白的患者分别为 36 (47%) 和 13 例 (34%), 曾接受利妥昔单抗治疗的患者分别为 17 (22%) 和 8 例 (21%), 接受过脾切除术的患者分别为 31 (41%) 和 14 例 (37%)。首要的试验终点是在 d43 血小板数量增加到 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 患者的比例, 患者由于血小板计数 $> 200 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 而终止试验的认为是有反应, 由于其他原因 (比如自愿退出、缺乏疗效、不良反应等) 而终止试验的认为没反应, 给药初始剂量为艾曲波帕 50 mg 口服, qd 对开始治疗 3 周内没反应的患者剂量增加到 75 mg。安慰剂组中, 1 例患者由于血小板计数 $> 200 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、2 例由于不良反应、5 例其他原因而终止试验, 治疗组中, 18 例患者由于血小板计数 $> 200 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、3 例由于不良反应、3 例其他原因而终止试验, 共有 82 例患者 (治疗组 52 例, 安慰剂组 30 例) 完成了 6 周的临床试验。结果表明, 治疗组与安慰剂组分别有 59% 和 16% 的患者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.0001$); 治疗组与安慰剂组血小板平均计数分别为 $69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 和 $18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 在 34 例剂量增加到 75 mg 的患者中, 10 例有反应。治疗停止后血小板在 2 周内逐渐回到基线值, 两组在出血以及其他不良反应发生频率上没有差异。

艾曲波帕对丙型肝炎引起的血小板减少的治疗: 一项多中心的随机 II 期临床试验中^[14], 74 例丙型肝炎患者参加试验, 其血小板计数在 $20 \times 10^9 \sim 70 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 之间, 患者被随机分为艾曲波帕 30 50 75 mg 组以及安慰剂组, qd 给药, 疗程 4 周, 试验终点为血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 随后是 12 周的抗病毒治疗。结果表明, 在 4 周治疗后, 艾曲波帕 30 50 75 mg 组及安慰剂组中, 分别有 75%, 79%, 95% 和 0 的患者血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ($P < 0.001$), 完成随后 12 周抗病毒治疗的患者分别为 36%, 53%, 65% 和 6%。血小板减少是慢性肝病患者的 (chronic liver disease, CLD) 常见的并发症, 据统计 76% 的 CLD 患者会发生血小板减少症, 很多因素如血小板挤伤扣留、丙型肝炎引起的骨髓抑制、干扰

素的抗病毒治疗以及 TPO 的水平和活性降低等被认为与这一并发症有关, 以往的刺激 TPO 药物如白 (细胞) 介素类由于严重的促炎症反应使应用受到限制, 艾曲波帕良好的耐受性为患者开辟了另外一条治疗途径^[15]。

对骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者的治疗: 一项 44 例 MDS 患者参加的 II 期临床试验中^[16], 患者血小板计数 $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 患者接受 3 周, 每周 1 次的罗米司亭皮下注射, 剂量 300~1500 μg 。有 18 例患者对治疗有反应。

6 安全性

在临床试验中, 患者对罗米司亭表现出良好的耐受性, 最常见的不良反应为头痛、疲劳、鼻衄、关节痛、头晕、失眠、肌痛、肢体痛等^[10 12 16], 在 II 期临床试验中 2 例患者罗米司亭治疗结束后有血栓形成, 其中 1 例采用乙酰水杨酸治疗, 最终由于颅内出血死亡, 2 例患者骨髓网硬蛋白增加, 1 例患者产生对罗米司亭中和抗体^[12], 所有临床试验都没有发现产生对内源性 TPO 的中和抗体^[10 12 16]。患者对艾曲波帕也有良好的耐受性, 主要的不良反应有头痛、鼻咽炎、恶心、腹泻、总蛋白增加、呕吐、关节痛、疲劳、转氨酶升高等, 没有血栓形成及骨髓网硬蛋白增加的报道^[11 13-14], 在 III 期试验中, 除恶心、呕吐与安慰剂相比有差异外, 其他不良反应与安慰剂比较并没有差异^[13]。两个药物停药后应注意监测患者由于血小板降低引起出血的风险。

7 结语

CIIP 在工业国家发病率为 1/100 000~10/100 000 和传统的治疗手段比较, 临床试验中患者对罗米司亭与艾曲波帕表现出较高的反应率及良好的耐受性, 两个药物的批准上市, 为不能耐受一线治疗以及对治疗不敏感的 CIIP 患者带来了希望, 两个药物长期的疗效以及对年龄低于 18 岁的患者的疗效还有待于临床进一步观察^[17]。

[参 考 文 献]

- [1] NURDEN AT, VALLARD JF, NURDEN P. New generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Lancet* 2009, 373 (9674): 1562-1569.
- [2] DIERCKX D, DE RYCKE A, VANDERSCHUEREN S, et al. New treatment options for immune-mediated hematological disorders [J]. *Eur J Intern Med* 2008, 19(8): 579-586.

(下转第 2239 页)

- [6] SOUTARIS V. External communication determinants of innovation in the context of a newly industrialized country: a comparison of objective and perceptual results from Greece [J]. *Technovation* 2001 21(1): 25-34
- [7] 赵雪虹. 我国石化产业技术创新能力分析与提升对策研究 [J]. 哈尔滨理工大学, 2009 23
- [8] 印度药企近年在研发投入大幅增加 [EB/OL]. (2010-05-08). <http://Pharma.dxy.cn/news/66/26/29/13199.htm>
- [9] 邓艳. 印度国家创新系统的历史演进 [J]. 中国青年科技, 2007 (7): 32-33.
- [10] 张欣涛, 平其能, 胡彬. 美国新药创新体系相关因素分析及对我国的启示 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008 27(10): 795-800
- [11] 廖斌, 廖清江. 1998年世界首次上市的新药 [J]. 中国新药杂志, 1999 8(3): 206
- [12] 廖斌, 张莉, 廖清江. 1999年世界首次上市的新药 [J]. 中国新药杂志, 2000 9(3): 178
- [13] 张莉, 廖斌, 廖清江. 2000年世界上市的新药(一) [J]. 中国新药杂志, 2001 10(3): 232
- [14] 廖斌, 张莉, 廖清江. 2001年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2002 11(4): 333
- [15] 廖斌, 廖清江. 2002年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2003 12(5): 390
- [16] 廖斌, 从欣, 廖清江. 2003年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2004 13(5): 437
- [17] 廖斌, 从欣, 廖清江. 2004年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2004 14(4): 501
- [18] 廖斌, 廖清江. 2005年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2006 15(10): 837
- [19] 廖斌, 廖清江. 2006年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2007 16(8): 656
- [20] 廖斌, 廖清江. 2007年世界上市新药 [J]. 中国新药杂志, 2008 17(9): 808
- [21] 廖斌, 丛欣, 廖清江. 2008年全球上市的新药 [J]. 药学进展, 2009 33(5): 236
- [22] 吴滨. 用科学监管来鼓励药物创新——解读新《药品注册管理办法》 [J]. 中国处方药, 2009 (8): 8
- [23] 中国药科大学. 中国药学年鉴 [M]. 南京: 南京出版社, 2006-2009.
- [24] 李扬, 孙晓北, 池慧. 美日药品专利发展趋势 [J]. 医学信息学杂志, 2009 30(12): 50
- [25] 国家科技部. 国家科技重大专项(2008年中国科学技术发展报告) [EB/OL]. <http://www.most.gov.cn/kj/zk/jfz/2008/201003/P020100304396160000318.Pdf>
- [26] 阮梅花, 孙继林. 欧洲创新药物计划给我国医药创新的启示 [J]. 中国软科学, 2007 (4): 151-155

编辑: 王宇梅 / 接受日期: 2010-10-14

(上接第 2225 页)

- [3] PEETERS K, STASSEN M, COLLEND et al. Emerging treatments for thrombocytopenia: Increasing platelet [J]. *Drug Today Today* 2008 13(17-18): 798-806
- [4] PERUGINI M, VARELIASA S, ADLON T et al. Hematopoietic growth factor mimetics: From concept to clinic [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 20(1): 87-94
- [5] MCGREGOR D P. Discovering and improving novel peptide therapeutics [J]. *Curr Opin Pharmacol* 2008 8(5): 616-619.
- [6] HUANG C. Receptor Fc fusion therapeutics: traps and MIMETIC BODYING technology [J]. *Curr Opin Biotechnol* 2009 20(6): 692-699
- [7] STROHL W R. Optimization of Fc mediated effector functions of monoclonal antibodies [J]. *Curr Opin Biotechnol* 2009 20(6): 685-691.
- [8] ERHARDT J A, ERICKSON-MILLER C L, AVADOM et al. Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on in vitro platelet function [J]. *Exp Hematol* 2009 37(9): 1030-1037
- [9] NISHINO T, MIYAJI K, ISHIMATA N et al. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by a small molecule agonist of cMPL [J]. *Exp Hematol* 2009 37(11): 1364-1377
- [10] CERSOSIMO R J. Romiplostim in chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. *Clin Ther* 2009 31(9): 1887-1907.
- [11] WILLIAMS D Q, PENG B, BAILEY C K et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single dose open label randomized sequence crossover studies [J]. *Clin Ther* 2009 31(4): 746-776
- [12] KUTER D J, BUSSEL JB, LYONS R M et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Lancet* 2008 371(9610): 395-403.
- [13] BUSSEL JB, PROVAN D, SHAMSI T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized double-blind placebo controlled trial [J]. *Lancet* 2009 373(9664): 641-648
- [14] MONDELLI M U. Eltrombopag: an effective remedy for thrombocytopenia [J]. *J Hepatol* 2008 48(6): 1030-1032
- [15] AFDHAL N, MCHUTCHISON J, BROWN R et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease [J]. *J Hepatol* 2008 48(6): 1000-1007
- [16] ANARGYROU K, VASSILAKOPOULOS T P, ANGELOPOULOU M K et al. Incorporating novel agents in the treatment of myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res* 2010 34(1): 6-17
- [17] PANZER S. Novel approaches in management of immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Res* 2009 123 (Suppl 2): S51-S55.

编辑: 杨青 / 接受日期: 2010-05-20

